

**Früh- und Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen unter  
besonderer Berücksichtigung des Steele-Richardson-Olszewski-  
Syndroms**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Guy Arnold

Geboren am 11.02.1960 in Hamburg

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Eingereicht am: 7. Februar 2001

Gutachter:

1. Prof. Dr. W. Poewe

2. Prof. Dr. G. Deuschl

## Inhaltverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	3
1.1 Ätiologie und Pathophysiologie des Morbus Parkinson	3
1.2 Klinik des Morbus Parkinson	7
1.3 Atypische Parkinson-Syndrome	9
1.4 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen	18
2. Wissenschaftliche Fragestellungen	26
3. Patienten, untersuchte Kontrollpersonen, Methodik der dopaminergen Stimulation und der bildgebenden Technik.	32
3.1 Grundsätzliche Überlegungen	32
3.2 Gesunde Kontrollpersonen	32
3.3 Patienten	33
3.4. Methodik der dopaminergen Stimulation	36
3.5 Single photon emission computed tomography (SPECT)	38
3.6 Kernspintomographie	39
3.7 Statistische Auswertung	41
4. Ergebnisse	42
4.1 Ergebnisse bei bisher unbehandelten Parkinson-Patienten	42
4.2 Patienten mit vorheriger dopaminerger Therapie	45
4.3 Nachfolgeuntersuchung im klinischen Langzeitverlauf unter dopaminerger Therapie bei zunächst unbehandelten Parkinson-Patienten	48
4.4 Ergebnisse der Pilotstudie zur Korrelation von supratentoriellen kernspintomographischen Läsionen und IBZM-SPECT bei Patienten mit der klinischen Diagnose PSP	50
4.5 Überprüfung der Pilotstudie an einem vergleichsweise großen Patientengut	57
4.6 Korrelation von Mittelhirnatrophie und Dopamin-D2-Rezeptorendichte bei Patienten mit der klinischen Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese	61
5. Diskussion	68
5.1 Diskussion der klinischen Diagnose „Morbus Parkinson“	68
5.2 Diskussion zur Klinik des sogenannten vaskulären Parkinson-Syndroms	69
5.3 Diskussion der klinischen Diagnose „Multi-System-Atrophie“	71
5.4 Diskussion zur Klinik der „Progressiven supranukleären Blickparese“	72
5.5 Diskussion des Apomorphintestes	74
5.6 Diskussion des IBZM-SPECT	76
5.7 Magnetresonanztomographie	80
5.8 Diskussion kombinierter kernspintomographischer und nuklearmedizinischer Untersuchungen bei PSP	89
5.9 Diskussion der klinischen Bilder im Kontext der Technik am Beispiel PSP	92
6. Zukünftige Fragestellungen	97
7. Zusammenfassung	98
8. Literatur	100
9. Verzeichnis der Abkürzungen	109

## 1. Einleitung

### 1.1 Ätiologie und Pathophysiologie des Morbus Parkinson

Obwohl das klinische Bild des Morbus Parkinson bereits zu Beginn des vorletzten Jahrhunderts in seiner Gesamtheit korrekt beschrieben worden war, dauerte es doch bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts, ehe Tretjakow (1919) die neuropathologischen Veränderungen erstmals zutreffend beschrieb. Er fand eine Abblassung der *substantia nigra* im makroskopischen Aspekt, dem lichtmikroskopisch ein Neuronenverlust zugrunde lag. Die schwarze Färbung rührt von der Anreicherung der vitalen Zellen mit Neuromelanin her, dessen chemischer Aufbau und dessen Funktionen heutzutage nicht völlig geklärt sind. Mit Verschwinden der Nervenzellpopulationen in der *substantia nigra*, die – wie wir heute wissen – vor allem die *pars compacta* betrifft, geht der Gehalt am sichtbaren Neuromelanin zurück. Kurze Zeit zuvor hatte der in München arbeitende Anatom Lewy (1913) im Lichtmikroskop die nach ihm benannten hyalinen Einschußkörperchen im Mittelhirn von verstobenen Parkinsonpatienten gefunden. Es dauerte weitere 50 Jahre, ehe die Rolle von Dopamin von Carlsson erstmals beschrieben wurde, der vor einigen Monaten für seine Entdeckungen den Nobelpreis erhielt (Carlsson et al., 1957). Wenige Jahre später konnten Birkmayer und Hornykiewicz in Wien 1961 mit L-Dopa den Dopamin-Transmitter-Defekt der nigralen Neurone substituieren. *Ex-vivo*-Untersuchungen ergaben, daß über 75 % der nigralen Neurone zugrunde gegangen sein müssen, ehe die Krankheit symptomatisch wird (Review bei Lloyd, 1977); dies resultiert bereits in frühen Phasen in einem über achtzigprozentigen Abfall der Dopamin-Konzentration im Vergleich zu Gesunden im striatalen Zielorgan der

*substantia nigra*, besonders im *putamen* (Bernheimer et al., 1973). Der Verlust von Dopamin als nahezu monolokulärer Prozeß in einem komplizierten Regelkreis führt dazu, daß auch nachgeschaltete Schleifen in Imbalance geraten. So kommt es zum einen durch den Verlust von Dopamin innerhalb des Striatums zu einer überwiegenden Transmission cholinergischer Interneurone, es kommt zum Anstieg vorwiegend glutamaterger erregender nachgeschalteter motorischer Schleifen, insbesondere vom *nucleus subthalamicus* zum Thalamus, aber auch vom *globus pallidus* zum *nucleus subthalamicus*. Der zusammenfassende Nettoeffekt ist eine verminderte Exzitation vom Thalamus auf den motorischen Kortex. Klinisch resultiert daraus eine Reduktion und Verlangsamung der Motorik, das vorherrschende Kardinalsymptom des Morbus Parkinson.

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist gegenwärtig weitestgehend unklar, es kristallisieren sich jedoch genetische Faktoren und toxische Faktoren als wichtigste heraus. Für die toxischen Faktoren wegweisend war eine geradezu detektivische Arbeit an jungen Drogensüchtigen aus Kalifornien, die sich durch verunreinigte Designerdrogen ein irreversibles Parkinson-Syndrom beibrachten, welches klinisch dem in höherem Lebensalter vorkommenden Morbus Parkinson verblüffend ähnelte. Als entscheidende Substanz bei dieser Verunreinigung konnte 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) identifiziert werden (Langston et al, 1983, 1984). Damit war erstmalig der Nachweis geglückt, daß ein Neurotoxin ein Parkinson-Syndrom erzeugen konnte. Es war außerdem möglich, mit diesem Neurotoxin ein Tiermodell für die Parkinsonsche Krankheit zu entwickeln, wobei eine gewisse phylogenetische Verwandtschaft zum Menschen notwendig ist. Die üblicherweise in Labors eingesetzten Nagetiere wie Ratte oder weiße Labormaus entwickeln unter MPTP kein dauerhaftes akinetisch-rigides Syndrom. Auch höhere Vertebraten wie

Katzen und Hunde entwickeln erst unter sehr hohen MPTP-Dosen ein bradykinetisch-rigides Syndrom. Primaten hingegen entwickeln nach Injektion von MPTP mit unterschiedlicher Latenz ein akinetisch-rigides Syndrom, das zu einer dramatischen Reduktion der Beweglichkeit führt. Ferner läßt sich die striatonigrale Toxizität auch an einer schwarz gefärbte Mausspezies nachvollziehen (Kupsch et al., 1995). Ungeachtet dieser ermutigenden Hinweise auf eine toxische Genese des Morbus Parkinson bleibt festzuhalten, daß trotz weitreichender epidemiologischer Forschungen zunächst eine monokausale Klärung nicht gelang. Es konnten immer wieder einzelne Faktoren eruiert werden, die überzufällig häufig mit Morbus Parkinson vergesellschaftet waren. Letztlich kristallisiert sich das Leben auf dem Land sowie das Trinken von Quellwasser heraus (z. B. Morano et al, 1994; Seidler et al, 1996; vergleiche jedoch auch Taylor et al., 1999). Insgesamt ist jedoch folgendes festzuhalten: Selbst bei lange zusammenlebenden Ehepaaren, die über viele Jahre das gleiche Expositionsrisiko gegenüber Neurotoxinen hatten, betrifft der Morbus Parkinson in der Regel nur einen von beiden. Die Epidemiologie des Morbus Parkinson ist nicht homogen verteilt, sie ist – selbst unter Einbeziehung der unterschiedlichen Lebenserwartung – in der nördlichen Hemisphäre häufiger als in der südlichen Hemisphäre. Aus diesem Grund richtete sich die Forschung auch auf die genetische Heterogenität.

Der Morbus Parkinson ist prinzipiell nicht erblich, das belegen Untersuchungen an eineiigen Zwillingen. Allerdings konnten Familien mit Morbus Parkinson identifiziert werden. Aus der eigenen großen Ambulanz in Berlin und der Erfahrung aus einer ähnlich großen Parkinson-Ambulanz in München ergibt sich, daß es sich hierbei um eine Rarität handelt. Sorgfältige Untersuchungen ergeben auch ein allenfalls gering erhöhtes Risiko eines Angehörigen I. Grades, an Morbus Parkinson zu erkranken,

das bei etwa 1-10 % liegt. Die wenigen Familien mit Morbus Parkinson wurden bis Ende 1999 hinsichtlich dreier unterschiedlicher Punktmutationen charakterisiert, die auf drei unterschiedlichen Chromosomen liegen und die einfacher Weise mit Park1, Park2 und Park3 benannt wurden (Polymeropoulos et al., 1996; Matsumine et al., 1997; Gasser et al., 1998). Lediglich für Park1 ist das Genprodukt bekannt, es handelt sich um das Protein  $\alpha$ -Synuclein, das tatsächlich in den sogenannten Lewy-Körperchen (siehe oben) vermehrt gefunden wird. Allerdings ist die Anhäufung von  $\alpha$ -Synuclein nicht pathognomonisch für den Morbus Parkinson, sondern findet sich auch in anderen Erkrankungen. Gegenwärtig völlig unklar ist jedoch die Funktion des  $\alpha$ -Synuclein. Eine vierte Mutation, die dann Park4 heißen könnte, ist kürzlich beschrieben worden (O. Rieß, persönliche Mitteilung).

Naheliegender war selbstverständlich ein Ansatz, die genetischen Faktoren und die toxischen Faktoren soweit zu kombinieren, daß nach einer Störung der Detoxifikation gesucht wurde. Ende 1998 ist es einer australischen Arbeitsgruppe gelungen, erstmals mit einem Polymorphismus der Glutathion-Transferase diesen Nachweis zu führen (Menegon et al., 1998). Ein weiterer, möglicherweise genetisch bedingter Faktor, der bei der Detoxifikation und dem Energietransfer eine wesentliche Rolle spielt, ist die Mitochondrien-Funktion. Das schon erwähnte Neurotoxin MPTP wird mit Hilfe der Monoamino-Oxidase Typ B (MAO-B) zu MPP<sup>+</sup> konvertiert, wird in den Mitochondrien dopaminerger Neurone der *substantia nigra* gespeichert und hemmt Komplex I der Atmungskette. Zwar gibt es gegenwärtig keinen Hinweis darauf, daß es sich beim Morbus Parkinson um eine systemische mitochondriale Erkrankung handelt, doch könnte eine geringe mitochondriale Dysfunktion dopaminerger Neurone im Verlauf von Jahren zu einem energetischen Defizit führen. Eine Übersicht zu mitochondrialer Dysfunktion bei Morbus Parkinson findet sich bei

Reichmann und Janetzky (2000). Gegenüber diesen Theorien sind andere, insbesondere infektiöse, deutlich in den Hintergrund getreten.

## **1.2 Klinik des Morbus Parkinson**

Im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson in seinem „Essay on shaking palsy“ die drei wichtigsten Kardinalsymptome, die heute noch Gültigkeit haben, nämlich Ruhetremor, Akinese und Rigidität. Allerdings ist in seinem Artikel auch ein Patient beschrieben, der mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht das Krankheitsbild hatte, das wir heute Morbus Parkinson nennen, sondern eine Multi-System-Atrophie. Mit wachsender klinischer Erfahrung und immer besserer neuropathologischer Überprüfung der klinischen Diagnose stellt sich jedoch folgendes Problem heraus: Allein die drei genannten Kardinalsymptome reichen für die Diagnosestellung eines Morbus Parkinson nicht aus. Gibb und Lees (1989) fanden in einer großen retrospektiven Studie, daß bei von erfahrenen Neurologen diagnostiziertem Morbus Parkinson die Diagnose neuropathologisch lediglich in 83 % zutraf und immerhin im Spätstadium noch 17 % der Patienten falsch diagnostiziert waren. Ähnliche Zahlen berichtet Jellinger (1986). Dabei standen Multi-System-Atrophien und die progressive supranukleäre Blickparese als neuropathologisch zutreffende Diagnosen – und klinisch übersehene Diagnosen - weit im Vordergrund. Für die Frühdiagnostik des Morbus Parkinson wird geschätzt, daß selbst heutzutage die Diagnose nur in 50 % der Fälle korrekt gestellt wird (van der Valk und Jörg, 1992), und das, obwohl die diagnostischen Kriterien anhand der pathologischen Überprüfung durch die Englische Hirnbank (U.K. Brain Bank Criteria) neu definiert sind. So wird neben den

genannten Kardinalkriterien Ruhetremor, Akinese und Rigor, die James Parkinson zu dem nicht ganz zutreffenden Namen „Schüttellähmung“ oder *paralysis agitans* führten, als Viertes eine Beeinträchtigung der Stellreflexe genannt (Gibb und Lees, 1989). Außerdem wird letztlich ein progredienter Verlauf von mehr als 10 Jahren, ein asymmetrisches klinisches Bild mit konstanter Bevorzugung einer Körperseite sowie ein gutes Ansprechen auf dopaminerge Behandlung, insbesondere auf L-Dopa, gefordert. Es ist jedoch evident, daß selbst bei Beachtung dieser Kriterien die Quote der Fehldiagnosen erschreckend hoch ist. Es besteht also ein hoher Bedarf, die Diagnose zutreffend zu stellen, um angesichts einer Vielzahl von Therapiemöglichkeiten eine adäquate individuelle Therapie zu planen. Die Fehldiagnose „Morbus Parkinson“ wird zum einen bei anderen Erkrankungen, insbesondere dem essentiellen Tremor, der Depression, beim Morbus Wilson und beim Normaldruck-Hydrozephalus gestellt, zum anderen wird die Fehldiagnose „Morbus Parkinson“ bei anderen, ätiologisch zu unterscheidenden Parkinson-Syndromen, insbesondere der Multi-System-Atrophie, der progressiven supranukleären Blickparese, dem neuroleptikainduzierten Parkinson-Syndrom und bei vaskulär-bedingten Parkinson-Syndromen gestellt.

Ferner werden fälschlicherweise andere Diagnosen gestellt, obwohl ein Morbus Parkinson vorliegt, insbesondere Schulter-Arm-Syndrome, Depression, psychogene Gangstörung, Morbus Alzheimer. Obwohl diese Differentialdiagnosen bei einer genauen neurologischen Untersuchung und einer genauen Anamnese sowie einer exakten Beachtung der Kriterien der englischen Hirnbank nicht zu verwechseln sind, ist die differentialdiagnostische Einordnung gegenüber den Multi-System-Atrophien und der progressiven supranukleären Blickparese schwierig.



## 1.3 Atypische Parkinson-Syndrome

### 1.3.1. Multi-System-Atrophie

Unter dem Begriff Multi-System-Atrophien werden heutzutage lediglich zwei Syndrome zusammengefasst, die typischerweise mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, dem Morbus Parkinson, verwechselt werden, deren klinisches und vor allem neuropathologisches Bild sich im Verlauf jedoch deutlich von der monolokulären Parkinson-Pathologie unterscheidet. Es ist dies zum einen die Multi-System-Atrophie mit prädominantem Parkinsonsyndrom (MSA-P), die bis vor wenigen Jahren als striato-nigrale Degeneration (SND) und Shy-Drager-Syndrom (SDS) bekannt war, und zum anderen die Multi-System-Atrophie mit prädominantem cerebellärem Syndrom (MSA-C), die früher spontane olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (OPCA) hieß. Neuropathologisch gemeinsam ist beiden Untergruppen, daß eine Vielzahl motorischer Systeme degeneriert, wobei der Schwerpunkt bei der striato-nigralen Degeneration entsprechend der Terminologie im Neostriatum und in der *substantia nigra* (*pars compacta* und *pars reticulata*) liegt, während sich der Nervenzellverlust bei der olivo-ponto-cerebellären Atrophie in erster Linie in der unteren Olive, in der Brücke und im Kleinhirn abspielt. Bei beiden Erkrankungen, insbesondere jedoch bei der striato-nigralen Degeneration, kommt es zusätzlich zu einem Funktionsverlust des autonomen Nervensystems, der mit Nervenzellverlusten in autonomen Vaguskernen, aber auch mit Nervenzellverlusten in spinalen autonomen Neuronen manifestiert. Darüber hinaus gibt es Nervenzellverluste unterschiedlicher Ausprägung im primär-motorischen Kortex, in anderen, vorwiegend frontal gelegenen Kortexarealen und in anderen Hirnstammstrukturen. Das

Krankheitsbild ist gegenüber dem Morbus Parkinson selten, es ist nicht-hereditär, es ist ätiologisch weitestgehend ungeklärt. In einem langen Prozeß entwickeln gegenwärtig eine österreichische und eine französische Arbeitsgruppe in Kooperation ein Tiermodell für die MSA-P, welches das MPTP-Modell des Primaten mit der Gabe von 3-Nitropropionsäure kombiniert (Ghorayeb et al., 2000).

### **1.3.2 Klinik der Multi-System-Atrophien**

#### **1.3.2.1 Multi-System-Atrophie mit prädominantem Parkinson-Syndrom (MSA-P)**

Die MSA-P (oder bisher striato-nigrale Degeneration) zeichnet sich in erster Linie durch das Vorliegen eines akinetisch-rigiden Syndroms aus, das in der Minderheit asymmetrisch beginnt, im Spätstadium jedoch oft symmetrisch gefunden wird, zusätzlich das Vorliegen von Pyramidenbahnschädigungen, vor allem im Spätstadium und vorwiegend bei der Multi-System-Atrophie vom MSA-C-Typ das Auftreten von zerebellären Störungen. Ganz charakteristisch ist das Vorliegen von autonomen Störungen, die bereits bei knapp der Hälfte im Frühstadium, und bei ca. 90 % im Spätstadium beobachtet werden. Obwohl der Ruhetremor als Kardinalsymptom des Morbus Parkinson gilt, wird ein asymmetrischer Ruhetremor in nicht wenigen Fällen bei Multi-System-Atrophien gefunden. Die striato-nigrale Degeneration hat einen deutlich rascheren Verlauf, führt früher zur Gangunsicherheit, Ganginstabilität und zu Stürzen, der Patient wird schneller rollstuhlpflichtig, das Ansprechen auf L-Dopa ist unsicher und gering ausgeprägt. Klinisch findet sich nicht selten ein irregulärer Tremor, Myoklonien, die häufig

stimulus-sensitiv sind, Pyramidenbahnzeichen, Spastik, Paresen, in wenigen Fällen jedoch eine dementielle Entwicklung. Die autonomen Störungen umfassen das gesamte autonome Nervensystem, in Besonderheit jedoch die Blutdruckregulation, die typischerweise als orthostatische Fehlregulation imponiert. Selbst ohne Therapie des Parkinson-Syndroms haben die Patienten im Liegen einen arteriellen Bluthochdruck, der im Stehen auf zum Teil nicht meßbare Werte absackt. Neben der Blutdruckregulation ist die Schweißsekretion, die Kontrolle der Blasenentleerung und die Sexualfunktion betroffen.

#### **1.3.2.2 Multi-System-Atrophie mit prädominantem cerebellären Syndrom (MSA-C)**

Vor allem im Frühstadium können MSA-C und MSA-P differenziert werden, während sich die Krankheitsbilder im Spätstadium eindeutig vermischen. Auch bei der MSA-C, die anamnestisch von einer hereditären olivo-ponto-cerebellären Atrophie getrennt werden muß, liegt ein Parkinson-Syndrom vor, jedoch in erheblichem Maße kombiniert mit zerebellären Störungen. Dazu zählen in erster Linie die Ataxie, in zweiter Linie Okulomotorikstörungen mit Störung des vestibulo-okulären Reflexes, der Sakkadengenauigkeit, der Fixationssuppression des vestibulo-okulären Reflexes. Läsionen in der Brücke führen zu Pyramidenbahnzeichen wie bei einer SND, autonome Störungen sind bei diesem Krankheitsbild jedoch etwas seltener zu beobachten. Aus diesem Grund schwanken die klinischen Angaben zunächst erheblich. Der Verlauf ist ähnlich rasch wie bei der MSA-P, hier führt die Ataxie zur Rollstuhlpflichtigkeit.

### **1.3.3 Konsensuskonferenz zur Diagnosestellung der Multi-System-Atrophie**

Angesichts der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gilt die Multi-System-Atrophie als neuropathologische Diagnose. Die sichere Multi-System-Atrophie kann aus diesem Grund nur dann diagnostiziert werden, wenn neuropathologisch festgelegte Kriterien erfüllt sind. Im Jahr 1999 wurden unter Erstautorschaft von Gilman Kriterien veröffentlicht, die die diagnostische Sicherheit der MSA weltweit einheitlich kennzeichnen. Die mögliche Affektion multipler Systeme wurde dabei in vier Domänen eingeteilt, die wiederum in MSA-Kriterien und MSA-Eigenheiten unterteilt wurden. Die MSA gilt klinisch als wahrscheinlich, wenn neben sicheren autonomen Zeichen (Blutdruckabfall über mehr 30 mm Hg systolisch oder mehr als 15 mm Hg diastolisch oder Blasenstörung oder erektile Dysfunktion) die Erkrankung ein Parkinson-Syndrom, sichere zerebelläre Zeichen oder sichere Pyramidenbahnzeichen aufweist. Das Parkinson-Syndrom sollte nicht zuverlässig auf L-Dopa ansprechen und einen rasch progredienten Verlauf zeigen. Demgegenüber wird von einer möglichen Multi-System-Atrophie gesprochen, wenn lediglich ein genanntes Kriterium auftritt sowie zwei weitere Eigenheiten der MSA beobachtet werden (Gilman et al., 1999).

### **1.3.4 Progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)**

Im Jahr 1964 hatten die Neuropathologen Steele, Richardson und Olszewski (Steele et al., 1964) ein klinisch scheinbar einheitliches Krankheitsbild, nämlich die

supranukleäre vertikale Blickparese, neuropathologisch untersucht und ein vom Morbus Parkinson und von den beiden erwähnten Multi-System-Atrophien abweichendes neuropathologisches Bild gefunden. Dieses Bild zeigt sich makroskopisch durch eine mehr oder weniger ubiquitäre Degeneration des Gehirns, durch eine Verschmächtigung des Mittelhirns, die lichtmikroskopisch mit dem Untergang von Mittelhirnstrukturen, striatalen Nervenzellverbänden, kortikalen Neuronengruppen, im Kleinhirnzellen korrelieren. Außerdem finden sich lichtmikroskopisch Veränderungen, die denen des Morbus Alzheimer ähneln. Pollock und Mitarbeiter beschrieben 1986 erstmals für die supranukleäre Blickparese, aber auch für den Morbus Alzheimer und den Morbus Pick, das sogenannte tau-Protein. Dieses findet sich in Neurofibrillen und „*tangles*“, länglichen Proteinstrukturen, die bei der PSP als singuläre Filamente vorkommen. Damit unterscheidet sich das Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom neuropathologisch eindeutig vom Morbus Parkinson und von der Multi-System-Atrophie. Tau-Proteine finden sich ebenfalls in einer genetischen Erkrankung, der „Frontotemporalen Demenz plus Parkinsonismus, assoziiert mit Chromosom 17“ (FTDP-17) (Übersicht bei Spillantini und Goedert, 1998). Die PSP scheint überzufällig häufig homozygot für das A0/A0-Gen des Tau-Proteins zu sein (Conrad et al., 1997; Oliva et al., 1998). Im letzten Jahr gelang es , für die PSP 3 Moleküle von 64,69 und 74 kDa zu identifizieren, die allesamt zu einer durch Exon10 des Tau-Proteins gehörenden Sequenz exprimiert werden (Sergeant et al., 1999). Vor wenigen Wochen wurde in transgenes Mausmodell publiziert, das nicht nur die häufigste Tau-Protein-Mutation der FTDP-17 trägt, sondern auch akinetische motorische Defizite aufweist (Lewis et al., 2000) Damit ist einer Anregung einer „*brainstorming*“-Konferenz entsprochen, auf der Basis genetischer Forschung ein Tiermodell für die PSP zu entwickeln (Litvan et al., 2000). Da Davis und

Mitarbeiter (1988) keine sicheren Risikofaktoren für die PSP entdecken konnten und PSP-Familien beschrieben sind, wird immer wahrscheinlicher, daß die PSP eine genetische Erkrankung sein könnte, auch wenn sie zu selten erscheint, um für potentielle Linkage-Analysen infrage zu kommen.

#### **1.3.4.1 Klinik der progressiven supranukleären Blickparese**

Das Kardinalsymptom der progressiven supranukleären Blickparese ist eine vertikale Blickparese nach unten, nicht selten kombiniert nach unten und oben, im Spätstadium in alle Richtungen. Bei passiver Ansteuerung der Okulomotorik über den vertikalen okulozephalen Reflex (sogenanntes Puppenkopphänomen) werden die Augenbewegungen jedoch durchgeführt. Wenn im Frühstadium dieses Kardinalsymptom fehlt, so findet sich klinisch und im Unterschied zu allen anderen bradykinetischen Syndromen eine Verlangsamung der Willkürsakkaden (Rivaud-Pechoux et al., 2000) . Zweites wichtiges Kardinalsymptom der PSP ist das Auftreten von Stürzen, bevorzugt nach hinten. Dies ist insofern wichtig, als bei dieser Erkrankung das entscheidende Kardinalsymptom – die vertikale Blickparese - nicht notwendigerweise als erstes auftritt, sondern neben den Stürzen, also der Störung der Stellreflexe – wie sie auch beim Morbus Parkinson gefunden werden –, ein akinetisch-rigides Syndrom. Die Rigidität betrifft insbesondere die axialen Strukturen, weniger die Extremitäten. Die Akinese ist symmetrisch. Entsprechend der weiteren Progredienz des Krankheitsbildes kommt es zu zerebellären Dysfunktionen, Pyramidenbahnstörungen, weiteren Hirnstammsymptomen, insbesondere Dysarthrie, Dysphonie, Schluckstörungen, pathologischem Lachen und pathologischem Weinen.

Eine Demenz ist nicht selten. Wie bei der MSA ist der Verlauf deutlich rascher als beim Morbus Parkinson, auch ist die Therapie mit L-Dopa wenig hilfreich. Axialer Rigor, Bradykinese können nur wenig beeinflusst werden, die Augenbewegungsstörung gar nicht. Der Verlauf ist deutlich rascher als bei Morbus Parkinson, allerdings werden in 3 Untersuchungen sehr unterschiedliche mittlere Zahlen für die Dauer von den ersten Symptomen bis zum Tod angegeben: Maher und Mitarbeiter (1986) nennen 5,9 Jahre, Golbe und Mitarbeiter (1988) 9,7 Jahre. Beide Autoren sind sich jedoch einig, daß die Überlebenszeit in Einzelfällen über 10 Jahre betragen kann. Zuletzt wurde der klinische Verlauf von 24 Patienten von Litvan, Agid, Jankovic und weiteren Mitarbeitern 1996 zusammengefaßt. Die mittlere Überlebensdauer betrug dabei 5,6 Jahre, in einem Fall wurden sogar über 16 Jahre erreicht.

### **1.3.5 Konsensuskonferenz zur Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese**

Unter Vorsitz von I. Litvan hat sich 1993 eine Konsensuskonferenz zusammengetan, deren Ergebnisse über die diagnostischen Kriterien der PSP 1996 publiziert wurden (Litvan, Agid, Calne et al. 1996). Wie bei der MSA kann eine PSP nur dann sicher diagnostiziert werden, wenn die Patienten neuropathologisch untersucht sind. Eine wahrscheinliche PSP liegt dann vor, wenn entweder eine supranukleäre vertikale Blickparese nach oben oder unten und zusätzlich der Patient eine Standunsicherheit mit Stürzen im ersten Jahre der Erkrankung zeigt. Die Erkrankung muß nach dem 40. Lebensjahr beginnen und chronisch progredient sein. Die Diagnose wird gestützt

durch einen axialen oder proximalen symmetrischen Rigor oder eine axiale oder proximale symmetrische Akinese, ferner durch eine axiale oder zervikale Dystonie (insbesondere einen Retrocollis) oder durch eine frühe Dysphagie oder Dysarthrie. Die Diagnose der Erkrankung wird ferner durch frühe kognitive Beeinträchtigung gestützt. Eine mögliche PSP liegt dann vor, wenn eine supranukleäre vertikale Blickparese nach oben oder unten oder verlangsamte vertikale Sakkaden beobachtet werden oder eine frühe Fallneigung mit Stürzen vorliegt.

Ausgeschlossen ist eine PSP, wenn der Patient vor kurzem eine Enzephalitis hatte, beim „Syndrom der fremden Hand“, bei Halluzinationen, die unabhängig von dopaminerger Therapie auftreten, bei kortikaler Demenz vom Alzheimer-Typ, bei Zeichen der MSA (siehe oben), bei schwerem asymmetrischem Parkinson-Syndrom, neuroradiologisch faßbaren Veränderungen, insbesondere Infarkten der Basalganglien oder des Hirnstamms und beim Vorliegen der Whippleschen Erkrankung (Litvan, Agid, Calne et al. 1996).

### **1.3.6 Das sogenannte „vaskuläre Parkinson-Syndrom“**

Vaskuläre Erkrankungen spielen in der Differentialdiagnose von akinetisch-rigiden Syndromen eine große Rolle, sind aber vermutlich seltener als MSA und PSP. In der täglichen Routine werden sie – neben dem Normaldruck-Hydrozephalus – häufig mit der Fehldiagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms eingewiesen. Vaskuläre Erkrankungen des ZNS imponieren grundsätzlich mit einer Vielzahl von klinischen Bildern, z. B. embolischen Schlaganfällen, lokal-thrombotischen Schlaganfällen, hämodynamischen Schlaganfällen, mit jeweils dem ischämischen Areal



entsprechenden fokalen neurologischen Ausfällen. Otto Bingswanger beschrieb 1894 erstmals Durchblutungsstörungen der kleinen Gefäße, insbesondere im Bereich der penetrierenden Marklagerarterien, die zu einem dementiellen Prozeß führten. Neben dem dementiellen Prozeß finden sich jedoch circa genauso häufig Erkrankungen aus dem akinetisch-rigiden Formenkreis, die die Arbeitsgruppe um J. Jankovic als sogenannter „lower body parkinsonism“ (Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte) charakterisierte (Fitzgerald und Jankovic, 1989). Aus der eigenen klinischen Erfahrung einer großen Ambulanz für Bewegungsstörungen resultiert dies im wesentlichen in einer symmetrisch akinetisch-rigiden Störung vor allem der Beine mit einem kleinschrittigen Gang, Schwierigkeiten, zu starten und zu wenden, erhöhtem Muskeltonus, wobei die Arme deutlich weniger betroffen sind. Eine dementielle Entwicklung kann, muß aber nicht, das Krankheitsbild begleiten. Das in der Lehrbuchliteratur aufgeführte schrittweise Verschlechtern findet sich hingegen nur selten. Und schließlich scheint dieses Krankheitsbild, dessen Ätiologie noch nicht endgültig geklärt ist, auch in häufigem Maße zu Bildern zu führen, die an eine progressive supranukleäre Blickparese gemahnen: mit vertikaler Blickparese, axialem Rigor, Gangstörung mit Fallneigung und dementieller Entwicklung. Es bleibt noch einmal festzuhalten, daß das Kardinalsymptom der PSP, die vertikale Blickparese, auch bei diesen Patienten auftreten kann.

### **1.3.7 Cortico-basalganglionäre Degeneration**

Auch diese Erkrankung stand in den letzten Jahren mehr und mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Sie ist gekennzeichnet durch ein einseitig akinetisch-

rigides Syndrom, kombiniert mit homonymer Apraxie, kognitiver Beeinträchtigung bis zur Demenz und dem sogenannten Gefühl der fremden Hand. Dieses Zeichen gilt als pathognomonisch für die cortico-basalganglionäre Degeneration (CBGD) und stellt einen Ausschluss für die Diagnose Morbus Parkinson dar. Insbesondere in den Nachfolgeuntersuchungen zur IBZM-SPECT-Untersuchung ist auf dieses Krankheitszeichen geachtet worden. Nach Sichtung der neuropathologischen Befunde ist dieses Krankheitsbild das am häufigsten übersehene (Litvan et al. 1997; Benecke 1999), jedoch auch sehr selten. Kernspintomographisch stellt sich dieses Krankheitsbild als vorwiegend parietale Atrophie dar, auf dopaminerge Medikation reagieren die Patienten ohne Verbesserung.

#### **1.4 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen**

Zunächst ist unschwer zu erkennen, daß eine Erkrankung, die bei der makroskopischen neuropathologischen Untersuchung keine nennenswerten Veränderungen aufweist, auch mit bildgebenden Verfahren nur schwer zu diagnostizieren ist. Die Abblassung der *substantia nigra* beispielsweise und der damit verbundene Neuronenuntergang sind weder mit der Computertomographie noch mit der Kernspintomographie zu objektivieren. Auch konventionelle, im wesentlichen Durchblutungsveränderungen darstellende SPECT- bzw. PET-Verfahren zeigen keine Veränderung bei Parkinson-Syndromen. Die gegenwärtige diagnostische Wertigkeit der einzelnen Verfahren soll kurz beleuchtet werden.

### 1.4.1 Computertomographie

Die Computertomographie spielt in der Diagnose und Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen eine untergeordnete Rolle. Die Domäne der Computertomographie im Bereich des Kраниums sind knöcherne Läsionen, Durchblutungsstörungen, Blutungen und Raumforderungen. Alle vier pathologischen Veränderungen liegen bei Parkinson-Syndromen, gleich welcher Art, in der Regel nicht vor. Es gibt allerdings drei seltenere Ausnahmen, die eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnostik des Morbus Parkinson spielen und bei denen das Computertomogramm hilfreich ist.

Der Normaldruck-Hydrozephalus (Hakim und Adams, 1965) ist gekennzeichnet ist durch die Trias „Gangstörung – daher auch die Verwechslung mit dem Morbus Parkinson -, Blaseninkontinenz und Demenz“, die ebenfalls gelegentlich zur Verwechslung mit Parkinson-Syndromen im Spätstadium führt. Beim Normaldruck-Hydrozephalus findet man computertomographisch eine Erweiterung der inneren Liquorräume ohne Veränderung, das heißt ohne Verschmächtigung der äußeren Liquorräume wie beim Druck-Hydrozephalus, und ohne Verbreiterung der äußeren Liquorräume wie bei der globalen Hirnatrophie. Punktiert man diese Patienten, so findet sich ein Eröffnungsdruck, der im Normalbereich von 10-15 cm H<sub>2</sub>O liegt. Umfangreiche Untersuchungen haben versucht, prognostische Kriterien für die Entwicklung des Normaldruck-Hydrozephalus zu entwickeln und diagnostische Verfahren, um die Indikation für die einzig wirksame Therapie, einen ventriculoperitonealen oder ventriculoatrialen Shunt, zu etablieren (z. B. Katzmann und Hussey, 1970). Diese Operation führt zur Besserung von Gangstörung, Blasenstörung und in einzelnen Fällen auch der dementiellen Entwicklung,

weswegen die Demenz des Normaldruck-Hydrozephalus zu den wenigen behandelbaren Demenzen gerechnet wird.

Die zweite mit dem Normaldruck-Hydrozephalus nicht selten vergesellschaftete Erkrankung, ist die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), die – wie ihr Name schon sagt – computertomographisch mit mikrangiopathischen Veränderungen im Bereich des Marklagers, aber auch der Basalganglien vergesellschaftet ist. Auch bei dieser Erkrankung steht eine Gangstörung deutlich im Vordergrund, weswegen klinisch beschreibend im angloamerikanischen Sprachraum vom sogenannten „lower body parkinsonism“ gesprochen wird (siehe oben).

Extrem selten sind toxisch-bedingte, zumeist symmetrische Parkinson-Syndrome, insbesondere nach Intoxikation mit Kohlenmonoxid oder Mangan, die im CT als bilaterale Hypodensitäten im *globus pallidus*, gelegentlich auch im *putamen*, imponieren. Der Grund dafür scheint zu sein, daß diese beiden Strukturen als besonders vulnerabel für Defizite im Energiestoffwechsel gelten. Derartige Bilder, computertomographisch dargestellt, gelten heutzutage jedoch als Rarität.

#### **1.4.2 Kernspintomographie**

Die Kernspintomographie hat bei der Diagnostik chronischer ZNS-Erkrankungen die Computertomographie weitgehend abgelöst. Grund dafür sind nicht nur die bessere räumliche Auflösung, die Darstellung des Gehirns in 3 Ebenen und die hervorragende Unterscheidung von Strukturen der weißen und grauen Substanz, sondern auch die bessere Darstellung der hinteren Schädelgrube und des Hirnstammes. Es gibt jedoch grundsätzlich kein kernspintomographisches Verfahren,

das die Diagnose eines Morbus Parkinson als positive Diagnose darstellt. Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe (Schwarz et. al., 1999) zeigten, daß bei bis dahin unbehandelten Parkinsonpatienten Veränderungen in der *substantia nigra* (*pars compacta* und *pars reticulata*) nicht festzustellen und zu quantifizieren waren. Anders sieht es demgegenüber bei der Multi-System-Atrophie aus. Erstmals 1994 berichteten Konagaya und Mitarbeiter (1994) von hypointensen Veränderungen im *putamen* und im *globus pallidus* bei Multi-System-Atrophien, die sie als Schwermetallablagerungen deutete. Ferner fiel ihnen auf, daß neben dem *putamen* regelhaft ein hyperintenser weißer Randsaum zu sehen ist, den er als Darstellung einer saumförmigen Gliose deutete. Die bereits zitierte Arbeit von Schwarz und Mitarbeitern (1999) aus der eigenen Gruppe zeigte jedoch, daß im Frühstadium der Erkrankung auch im *putamen* und im *globus pallidus* keine signifikanten Veränderungen gefunden wurden, so daß die Sensitivität der Technik für frühe Stadien als gering angesehen werden muß. Obwohl es bis dato keine Daten zum Verlauf gibt, kann die Spezifität einer kernspintomographischen Untersuchung für den klinischen Alltag als hilfreich angesehen werden, da ein Vorliegen dieser Veränderungen im Rahmen der Ausschlußdiagnostik einen Morbus Parkinson, aber auch andere Parkinson-Syndrome, sehr unwahrscheinlich macht.

Anders ist die Datenlage hinsichtlich der Kernspintomographie bei der progressiven supranukleären Blickparese. Auch bei dieser Erkrankung kann die neuropathologische Untersuchung des Gehirns makroskopisch normal sein, also weder auf eine globale Hirnatrophie noch auf eine Hirnstammatrophie hinweisen. Demgegenüber schwierig ist die Darstellung mit kernspintomographischen Methoden allein. Volumetrische Arbeiten fehlen. Außer der eigenen Arbeitsgruppe haben sich Yagishita und Oda (1996) sowie Aiba und Mitarbeiter (1997) mit der

Mittelhirnatrophie bei PSP befaßt. Beide finden häufig, aber nicht immer in visueller Auswertung eine derartige Atrophie, die im Detail zu diskutieren sein wird. Bereits vor 10 Jahren beschrieben Jankovic und Mitarbeiter (1990) jedoch darüber hinaus überzufällig häufig mikrovaskuläre Veränderungen, die in ihrer Serie bis zu 30 % der Patienten betrug. Damit ergibt sich bei der insgesamt seltenen progressiven supranukleären Blickparese jedoch in erheblichem Ausmaß die Notwendigkeit, diese gegenüber einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie abzugrenzen.

#### **1.4.3 Single photon emission computed tomography (SPECT)**

Das SPECT wurde 1983 zunächst zur Darstellung des zerebralen Blutflusses eingesetzt. Erster Marker war heliummarkiertes Xenon (Lassen et al, 1983), später setzte sich der Marker [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-Hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO) für diese Fragestellung durch (erste Publikation: Ericsson et al., 1986). Er wurde zu Beginn der 90er Jahre weitestgehend durch [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-Ethyl-cysteinat-Dimer (ECD, Neurolite™) abgelöst (Vallabhajosula et al., 1989). Nachdem es sich weder beim Morbus Parkinson noch bei der Multi-System-Atrophie um eine Erkrankung mit Durchblutungsstörungen des Gehirns handelt, sind die Arbeiten zu diesen Erkrankungen entweder negativ oder inkonklusiv. Die SPECT-Untersuchung ist jedoch grundsätzlich in der Lage, mit schlechter zeitlicher und mäßiger räumlicher Auflösung funktionelle Regelkreise darzustellen, indem radioaktive Rezeptor-Liganden verwendet werden, mit deren Hilfe beispielsweise Benzodiazepin-, Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren markiert werden können. Kung und Mitarbeiter entwickelten zum Ende der 80er Jahre in Buffalo eine Möglichkeit, mit dem radioaktiv

markierten Benzamid-Analogen [<sup>123</sup>I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin (IBZM) den Dopamin-D2-Rezeptor, der überwiegend im Neostriatum des Menschen vorkommt, zu markieren (Kung et al., 1988) und ihn im Menschen zu untersuchen (Kung et al., 1990). Die Bedeutung dieses Verfahrens bei verschiedenen Erkrankungen der Basalganglien war jedoch zunächst unklar. Die gleiche Arbeitsgruppe vermochte es, im Laufe der Jahre auch präsynaptisch gelegene dopaminerge Strukturen zu markieren, insbesondere den Dopamin-Transporter, der durch ein Kokainanalogon markiert wird. Kung und Mitarbeiter verwendeten dazu N-(3-iodopropen-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)-tropan (IPT) (Kung et al., 1995; Tatsch et al., 1997), Innis und andere Arbeitsgruppen entwickelten β-CIT [2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropene] und FP-CIT, das ebenfalls in der Lage ist, präsynaptische dopaminerge Neurone zu markieren (Innis et al., 1993; Boij et al., 1997). Grundsätzlich ist SPECT durch eine gewisse Streuung der Photonen gekennzeichnet, weshalb die räumliche Auflösung auch zukünftig limitiert bleiben wird. Sie wird für die heute gängigen Verfahren mit 4 mm<sup>2</sup>/Ebene (in der Regel Transversalebene) angegeben. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt in der Regel semiquantitativ als Quotient, indem die interessierende Struktur als Region des Interesses (region of interest, ROI) markiert wird, und indem als Referenzwert eine vom pathophysiologischen Verständnis her quasi inaktive Region, die für die Dopamin-Rezeptoren im Bereich des frontalen Kortex liegt, herangezogen wird. Diese semiquantitative Auswertung benötigt keine gepoolten Daten und ist außerdem in der Lage, Verläufe zu dokumentieren.

#### 1.4.4 Positronenemissionstomographie (PET)

PET ist ebenfalls zunächst für die Messung von Durchblutungsveränderungen des Gehirns entwickelt worden. Aber neben der reinen Oxygenierung mit O<sub>2</sub>-PET ist – mit nur etwas anderer Wertigkeit – der zerebrale Energieverbrauch messbar, indem radioaktiv markierte Desoxyglukose untersucht wird. Analog zu den Möglichkeiten des SPECT kann auch das PET jedoch funktionell bedeutende Regelkreise über Rezeptor- bzw. Transmitter-markierte Liganden darstellen. Für den Dopamin-Rezeptor hat sich früh der dem Benzamid vergleichbare Ligand [<sup>11</sup>C]-Racloprid (Farde et al., 1985; Brooks et al., 1992) als zuverlässiger Marker etabliert; andererseits gelang es, als präsynaptischen Marker für das dopaminerge System [<sup>18</sup>F]-Fluorodopa zu verwenden (Firnau et al., 1986; Leenders et al., 1986), das wie das medikamentös verabreichte L-Dopa von den nigralen Zellen aufgenommen wird und quasi wie ein Transmitter verwendet wird. Durch die Besonderheit der PET-Technik ist die räumliche Auflösung deutlich besser als beim SPECT und erlaubt, im dopaminergen System feinere Unterschiede im *nucleus caudatus*, im *putamen* und in der *substantia nigra* darzustellen. So erweist sich, daß die dopaminergen Rezeptoren auf der erkrankten Seite gegenüber der gesunden Seite hochreguliert sind, wobei die Hochregulierung vor allem den kaudalen Anteil des *putamen* betrifft, während der rostrale Anteil weitgehend normal erscheint. Demgegenüber ist bei der präsynaptischen Markierung ein Abfall zu bemerken, wobei der Abfall vorwiegend den kaudalen Anteil des *putamen* betrifft, während der rostrale Anteil normal erscheint. Die PET-Untersuchungen erlauben zwar eine gute räumliche Auflösung und sind gegenwärtig der einzige sichere Nachweis eines Morbus Parkinson. Auf der anderen Seite sind sie extrem aufwendig, durch die Instabilität des radioaktiv



markierten Fluorodopas nicht jederzeit verfügbar und daher ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten. PET-Untersuchungen werden wegen der Stabilität der einmal erhobenen Daten mittlerweile häufig zu Verlaufskontrollen, zur Bewertung möglicher schädlicher bzw. protektiver Wirkung einer bestimmten Therapiestrategie herangezogen (Morrish et al., 1998).

## 2. Wissenschaftliche Fragestellungen

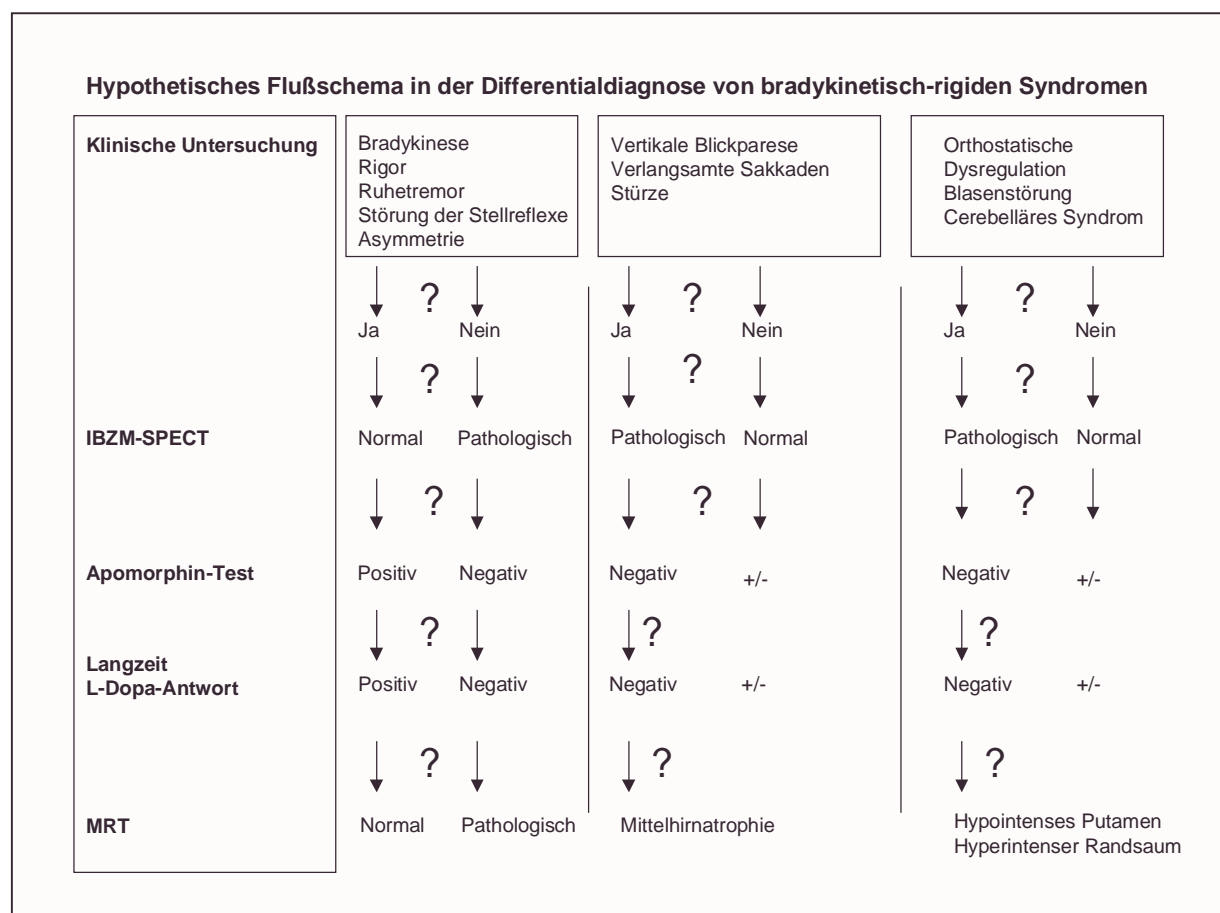
Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß der bisherige Ansatz, neuropathologische Entitäten zu bilden, in der klinischen Diagnostik und Therapie zu erheblichen Problemen führt.

Ausgehend von den neuropathologisch definierten Krankheiten haben sich bis heute ausschließlich klinische Kriterien und Symptomlisten gebildet, die für die Diagnose typischer Parkinson-Syndrome – also Morbus Parkinson im eigentlichen Sinn – und atypischer Parkinson-Syndrome gelten. Das Problem klinischer Kriterien besteht darin, daß sie eine sorgfältige Untersuchung voraussetzen, die dennoch von Arzt zu Arzt nicht standardisiert sein kann.

Ausgangsüberlegung der Untersuchungen war, daß entsprechend der Pathophysiologie des Morbus Parkinson der präsynaptische Anteil der nigrostriatalen Verbindungen degenerativ abgebaut wird, während der postsynaptische Anteil normal bleibt bzw. möglicherweise kompensatorisch hochreguliert wird. Demgegenüber müßte bei der Multi-System-Atrophie, die neuropathologisch nahezu immer das Striatum miterfaßt, auch der postsynaptische Anteil des nigrostriatalen Weges gestört sein, weswegen die Bindung von spezifischen Liganden im Striatum vermindert wäre. Wie häufig bei neurologischen Erkrankungen können bildgebende Verfahren dabei die größte Leistung erbringen, da insbesondere funktionelle Untersuchungen wie EEG, evozierte Potentiale oder long-loop-Reflexe nicht hilfreich waren. Angesichts der geringen Verfügbarkeit der Positronenemissionstomographie konzentrierte sich die hier vorgestellte Serie von Studien auf die Darstellung neuroanatomischer Strukturen mittels Kernspintomographie und auf die Darstellung der Funktionen des nigrostriatalen Systems mittels SPECT.

Bei der progressiven supranukleären Blickparese ist die Ausgangslage noch komplexer. Die Frage, wieweit die Mittelhirnatrophie der PSP im Computertomogramm oder im Kernspintomogramm sichtbar gemacht werden kann, ist bis dato nicht geklärt. Mit Einführung der Computertomographie haben sich jedoch Berichte gehäuft, die nahelegten, daß das klinische Bild des Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms imitiert werden kann durch vaskuläre Veränderungen, die sich in erster Linie mit der CT-Diagnose der Leukoaraiose vereinbaren lassen (Haldeman et al., 1981). Die bessere räumliche Auflösung des Kernspintomogrammes erlaubt eine noch exaktere Zuordnung der Läsionen einerseits zum Striatum, andererseits zu den Fasern der weißen Substanz. Mindestens ein Fall in der Literatur ist beschrieben, in dem die klinische Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese autopsisch nicht gesichert werden konnte, sondern sich als vaskuläre Erkrankung die Amyloidangiopathie fand, die dieses Krankheitsbild vorgetäuscht hatte (Dubinsky und Jankovic, 1987). Relevanz für eine zutreffende Diagnose *intra vitam* ergibt sich vor allem deshalb, weil mittlerweile eine multizentrische Studie zur Neuroprotektion bei progressiver supranukleärer Blickparese und Multi-System-Aтроhie gestartet wurde. Es kann jedoch nicht erwartet werden, daß Krankheitsbilder, die auf vaskulären Läsionen beruhen, sich gleich verhalten wie neurodegenerative Erkrankungen *sui generis*. Autopsische Studien zu Patienten mit supranukleärer Blickparese haben gezeigt, daß die Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum reduziert sind (Pierot et al., 1988). Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie konnten Baron und Mitarbeiter (1985) und Burn und Mitarbeiter (1994) zeigen, daß auch *intra vitam* die Dichte der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren reduziert ist. Trotz des neuropathologischen Wissens wurden lange Jahre keine quantitativen Untersuchungen zur Mittelhirnatrophie bei PSP-Patienten

in vivo durchgeführt. In zweidimensionaler Darstellung hatten Doraiswamy und Mitarbeiter 1992 eine Methode publiziert, um den Mittelhirndurchmesser exakt zu bestimmen. Nachdem aus den bereits durchgeführten Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Parkinson der Verdacht nahe lag, daß Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese im eigentlichen Sinne – d. h. ohne prädominierende vaskuläre Läsionen – die Rezeptorendichte mittels SPECT vermindert sein müsste, lag es nahe, an der größeren Patientenzahl zu untersuchen, ob die Mittelhirnatrophie zum einen beschränkt ist auf die Patienten, die keine hyperintensiven Läsionen in der weißen Substanz und im Striatum haben, und zum zweiten, ob die Mittelhirnatrophie grundsätzlich bzw. nur bei Patienten mit fehlenden hyperintensiven Läsionen mit der postsynaptischen Ligandenbindung korreliert.

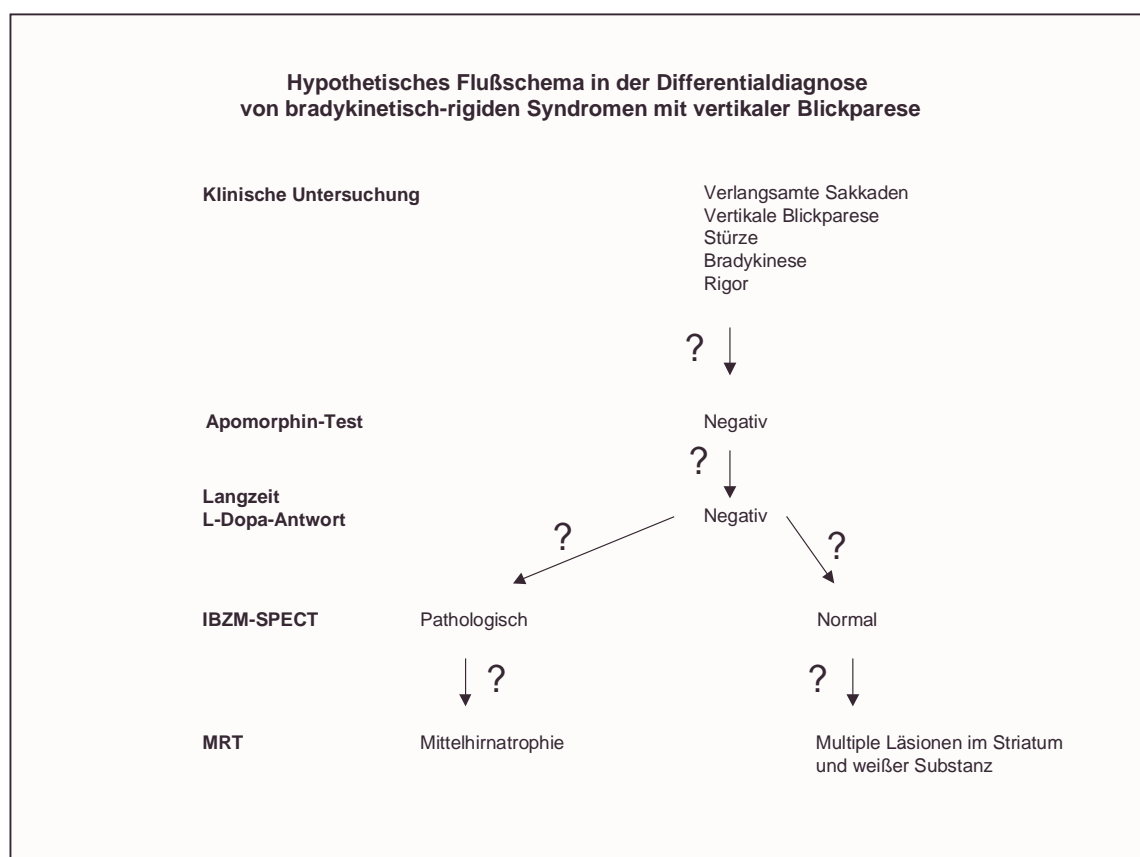


In Erweiterung der klinischen diagnostischen Kriterien werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Reihe von Hypothesen untersucht:

- A) In der Frühphase der bradykinetisch-rigiden Syndrome ist eine Testinjektion mit Apomorphin in der Lage, das Ansprechen auf eine Langzeittherapie mit L-Dopa vorherzusagen. Dabei ist zu untersuchen, welche Dosis von Apomorphin notwendig ist und welche Verbesserung in der weltweit gebräuchlichen Motorikskala [(Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III)] erreicht werden muß, um eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität zu erreichen.
- B) In der Frühphase der bradykinetisch-rigiden Syndrome ist eine Untersuchung mittels IBZM-SPECT in der Lage, das Ansprechen auf L-Dopa vorherzusagen. Dabei ist anzunehmen, daß Erkrankungen mit Störungen auf der postsynaptischen Seite wie MSA und PSP eine verminderte Ligandenbindung haben und nicht auf Apomorphin reagieren.
- C) In der Langzeitbeobachtung entwickeln sich aus den Patienten im Frühstadium, die nach den klinischen Kriterien nicht eindeutig zuzuordnen waren, die eine verminderte Ligandenaufnahme haben, und die nicht auf Apomorphin reagieren, ein „atypisches“ Parkinson-Syndrom im Sinne einer MSA, einer PSP, einer CBGD oder eines vaskulären Parkinson-Syndroms.
- D) Vaskuläre Syndrome entwickeln nicht nur das klinische Bild des „*lower body parkinsonism*“, sondern auch Zeichen einer vertikalen Blickparese mit Demenz bei akinetisch-rigidem Syndrom. Sie verhalten sich im Vergleich zu Patienten mit rein degenerativer PSP im Kernspintomogramm unterschiedlich und weisen Signalveränderungen in der weißen Substanz und in den Basalganglien auf. Sie verhalten sich im IBZM-SPECT unterschiedlich zu

degenerativen PSP-Patienten, reagieren aber wie diese nicht auf Apomorphin.  
Für diesen Fall ist eine andere nosologische Entität zu vermuten.

- E) Bei Patienten mit der klinischen und kernspintomographischen Diagnose einer genuinen PSP findet sich eine Korrelation von kernspintomographisch nachgewiesener Atrophie und postsynaptischer Verminderung der Rezeptorbelegung.



Die klinische Relevanz der Untersuchungen liegt darin, mittels zusätzlicher technischer Verfahren bei der differentialen Ätiologie unterschiedlicher Parkinson-Syndrome – insbesondere der progressiven supranukleären Blickparese - und der möglichst zutreffenden Einteilung in Morbus Parkinson, Multi-System-Atrophie und progressive supranukleäre Blickparese bereits in früheren Stadien eine zutreffende

Diagnose zu finden. Das ist um so wichtiger, als die heutigen klinischen Kriterien einen mehrjährigen Krankheitsverlauf fordern, so daß nur späteren Stadien mit ausreichender Sicherheit eine klinische Diagnose gestellt werden kann.

### **3. Patienten, untersuchte Kontrollpersonen, Methodik der dopaminergen Stimulation und der bildgebender Technik.**

#### **3.1 Grundsätzliche Überlegungen**

Aufgrund des im Einleitungskapitel dargestellten diagnostischen Dilemmas wurde in eine Serie von Untersuchungen durchgeführt, die gesunde, altersähnliche Kontrollpersonen, Patienten mit bradykinetisch-rigiden Syndromen unterschiedlichen Grades und Patienten mit der Verdachtsdiagnose des Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms einbezogen. Eingesetzt wurden nach der klinischen Untersuchung die dopaminerge Stimulation mit Apomorphin, das IBZM-SPECT und die Kernspintomographie.

#### **3.2 Gesunde Kontrollpersonen**

Die Untersuchung gesunder Kontrollpersonen bezieht sich auf die Methode des IBZM-SPECT. Mit positivem Votum der örtlichen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität, München, wurden 14 Probanden untersucht, die in etwa dem Alter von Parkinson-Patienten im frühen Stadium entsprachen. Dabei ergab sich ein mittlerer Wert Quotienten Basalganglien/frontaler Cortex (BG/FC-Ratio) von  $1,54 \pm 0,05$ . Als unterer Grenzwert wurden zwei Standardabweichungen gewählt, worauf sich für alle hier vorgestellten Untersuchungen ein Wert von 1,44 als Grenzwert ergab.



### **3.3 Patienten**

#### **3.3.1 Patienten mit bradykinetisch-rigiden Syndromen**

Im Rahmen der Untersuchungen mit Patienten mit bradykinetisch-rigiden Syndromen, deren Ansprechen auf dopaminerge Stimulation unbekannt oder unsicher war, wurden insgesamt 138 Patienten untersucht, und zwar 83 Patienten, die vorher keine dopaminerge Therapie erhalten haben, und die im internationalen Sprachgebrauch als sogenannte „*de novo* Patienten“ bezeichnet werden. Diese wurden ergänzt durch 55 Patienten mit Parkinson-Syndromen, deren Ansprechen auf dopaminerge Medikation unsicher war, und bei denen mit Hilfe der IBZM-SPECT die diagnostische Zuordnung ermöglicht werden sollte. Von den 83 Patienten mit *de novo* Parkinson-Syndrom standen 65 für eine Untersuchung mit mittlerer Beobachtungszeit von 36 Monaten zur Verfügung.

#### **3.3.2 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose der PSP**

Insgesamt wurden 21 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP untersucht. Diese Untersuchungen wurden in drei Schritten vorgenommen. Im Rahmen einer Pilotstudie wurden zunächst 8 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose der progressiven supranukleären Blickparese untersucht. Das mittlere Alter betrug 63,6 Jahre und reichte von 58 bis 71 Jahre. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung das Kardinalsymptom der supranukleären Blickparese mit einer Störung der Augenbewegung nach unten. Das zweite

wichtigste diagnostische Zeichen fehlte ebenfalls bei keinem Patienten, nämlich die Gangunsicherheit mit häufigen Stürzen. Eine zum Teil vorbestehende Therapie mit L-Dopa wurde mindestens 4 Wochen vor der SPECT-Untersuchung abgesetzt. Insgesamt waren alle Patienten zumindest kurzfristig bis zu einer Tagesdosis von 1000 mg L-Dopa aufdosiert worden. Unmittelbar nach der SPECT-Untersuchung fand eine subkutane Testinjektion mit 5 mg Apomorphin statt (eine genauere Beschreibung findet sich in Abschnitt 3.2.3), die in allen Fällen ein negatives Ergebnis hatte. Keiner dieser Patienten hatte jemals eine Therapie mit einem Dopaminagonisten; dies ist insofern relevant, als nach einer Untersuchung die Vorhandlung mit Dopaminagonisten die Bindung mit dem Liganden IBZM beeinflusst und zu falsch-niedrigen Werten führt (Schwarz et al., 1996). Das Hoehn- und Yahr-Stadium dieser Patienten betrug 3-4, keiner dieser Patienten war jedoch so schwer betroffen, daß er bettlägerig war.

### **3.3.3 Patienten der Nachfolgestudie mit der klinische Verdachtsdiagnose PSP**

Untersucht wurden 21 Patienten, die zunächst nach den Kriterien von Lees (1987), die damals allgemein gültig waren, eine progressive supranukleäre Blickparese hatten. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, wobei der Altersbereich von 53-79 Jahren reichte. Es waren 14 Männer und 7 Frauen. Die Krankheitsdauer variierte von 1 bis 7 Jahre und betrug im Mittel 3,1 Jahre. Obwohl eine sorgfältige klinische Untersuchung zur Störung der Okulomotorik in der Regel ausreicht, wurden alle Patienten zusätzlich elektronystagmographisch untersucht, wobei sich charakteristische Befunde fanden, die die Verdachtsdiagnose unterstützten (in erster

Linie supranukleäre Blickparese, in zweiter Linie Sakkadenverlangsamung, aber auch Störungen der Fixationssuppression des vestibulo-okulären Reflexes, Störungen des vestibulo-okulären Reflexes selbst oder eine Reduktion des optokinetischen Reflexes). Das übrige Vorgehen entsprach exakt dem bereits beschriebenen, also dem Absetzen von L-Dopa und Dopaminagonisten, der Durchführung der SPECT-Untersuchung und die anschließende Testinjektion mit bis zu 5 mg Apomorphin subkutan bzw. einer oralen Langzeitbehandlung mit L-Dopa. Auch bei diesen 21 Patienten betrug das Stadium nach Hoehn und Yahr 3 oder 4, keiner dieser Patienten war bettlägerig.

### **3.3.4 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP, bei denen die Korrelation von Mittelhirndurchmesser und IBZM-SPECT untersucht wurde**

Die Untersuchungen wurden an 13 Patienten durchgeführt, die die klinisch wahrscheinliche Diagnose einer progressiven supranukleären Blickparese hatten. Es handelt sich hier um eine Untergruppe der 21 im vorigen Kapitel beschriebenen Patienten. Alle Patienten hatten entsprechend der Kriterien von Litvan und Mitarbeitern (1996) die Kriterien einer wahrscheinlichen oder möglichen progressiven supranukleären Blickparese, d. h. alle Patienten hatten eine vertikale Blickparese nach oben und nach unten und Begrenzungen in willkürlichen horizontalen Augenbewegungen. Alle Patienten hatten eine Gangunsicherheit mit häufigen Stürzen und eine progressive Erkrankung mit vorwiegend axialer Rigidität und Akinese. Zumindest für kurze Strecken waren alle Patienten gehfähig. Für die progressive supranukleäre Blickparese bestehen gegenwärtig, außer den klinischen

diagnostischen Kriterien, keine Verlaufsparemeter, wie sie zum Beispiel für den Morbus Parkinson mit der Einteilung nach Hoehn und Yahr existiert. Die Krankheit hatte jedoch in allen Fällen das Anfangsstadium überschritten, so daß eine deutliche Behinderung im täglichen Leben aufgetreten war. Entsprechend der beschriebenen durchgeführten Methodik hatten alle Patienten zum Ausschluß einer Antwort auf dopaminerge Stimulation einen Apomorphintest mit einer Dosis von 5-6 mg s.c. erhalten. Keiner der Patienten hatte auf Apomorphin positiv reagiert. Auch eine vorbestehende L-Dopa-Therapie war ohne deutliche Wirkung gewesen. L-Dopa war mindestens 4 Wochen vor Durchführung der SPECT-Untersuchung bei allen Patienten abgesetzt worden. Einen Dopaminagonisten hatte keiner der Patienten erhalten.

### **3.4. Methodik der dopaminergen Stimulation**

Im Rahmen der vorgestellten Untersuchungen wurden alle Patienten mit Parkinson-Syndromen, gleich welcher Ätiologie, kurzfristig und langfristig dopaminerg stimuliert. Die kurzfristige Stimulation wurde mit dem Dopamin-D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten Apomorphin vorgenommen. Apomorphin ist in Deutschland als Antiemetikum erhältlich (Apomorphin-Teva®) und wird in verschiedenen Ländern im Sinne eines Heilversuches über Pumpen subkutan infundiert (Frankel et al., 1990). Apomorphin hat bei oraler Resorption praktisch keine Bioverfügbarkeit, es liegt zur subkutanen Injektion in wässriger Lösung mit einem pH von 5,0 und einer Osmolalität von 50 mosmol vor. Apomorphin wirkt in der Regel innerhalb von 15-30 min., die Wirksamkeit bei einmaliger Injektion hält in der Regel 60-90 min. an.

Wegen seiner emetischen Wirkung mußten alle Patienten mit dem ausschließlich peripher wirksamen Dopaminantagonisten Domperidon (Motilium®) vorbehandelt werden. Die Vorbehandlungszeit betrug dabei grundsätzlich 3 Tage (3 x 20 mg). Am Vormittag des Behandlungstages wurden alle Patienten mit der weltweit gebräuchlichen Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III) untersucht (Fahn et al., 1987). Diese Skala erlaubt auf einer insgesamt 27 motorische Aufgaben umfassenden Batterie, für die maximal 108 Punkte vergeben werden, semiquantitativ das spezifische motorische Defizit bei akinetisch-rigiden Syndromen zu erfassen. Im Rahmen der Untersuchungen an bisher unbehandelten Parkinson-Patienten wurde gefunden, daß eine Dosis von 4,5 bis 5 mg ausreicht, um sicher ein Ansprechen auf dopaminerge Stimulation zu überprüfen. Nach exakt 30 min. wird der Teil III der UPDRS wiederholt und ebenso wie vor der Injektion der Gesamtsummenwert berechnet. In der eigenen Arbeitsgruppe (Gasser et al., 1992) wurde die Methode der „*receiver operated characteristics*“ eingesetzt, um bei einer gegebenen Veränderung im Summengesamtwert der UPDRS Sensitivität und Spezifität für ein anschließendes positives Ansprechen auf eine L-Dopa-Langzeittherapie zu berechnen; beide liegen bei 90% wenn man als Grenzwert für das Ansprechen eine Verbesserung des scores von 20 % fordert. Das obligatorische Kardinalsymptom des Morbus Parkinson allein, nämlich die Bradykinese – gemessen an der stärker betroffenen oberen Extremität – reicht für die Bewertung des Apomorphintestes nicht aus.

Für die Dauertherapie wird L-Dopa, kombiniert mit einem peripheren Decarboxilasehemmer (z. B. Benserazid, im Handel als beispielsweise als Madopar®, oder Carbidopa, im Handel u. a. als Nacom®) langsam über Wochen aufdosiert, bis eine Wirksamkeit eingetreten ist. Die symptomatische Verbesserung

der Parkinson-Syndrome tritt dabei interindividuell sehr unterschiedlich, zum Teil bereits bei 300 mg/d, zum Teil erst bei mehr als 1000 mg/d, auf. In Einzelfällen, wo ein Ansprechen auf dopaminerge Medikation aufgrund der Klinik sehr unwahrscheinlich war und der Apomorphintest kein positives Ergebnis erbrachte, wurde auf eine derartig hohe L-Dopa-Therapie verzichtet. Grundsätzlich gilt, daß erst Tagesdosen von 1500 mg, sofern sie ohne klinisch fassbaren Effekt bleiben, ein Ansprechen auf L-Dopa ausschließen. Dabei ist zu sagen, daß Patienten mit Multi-System-Atrophie – vor allem am Anfang ihrer Erkrankung für eine kurze Zeit – in einem gewissen Prozentsatz auf L-Dopa reagieren und eine Besserung um 30 % möglich ist. Ähnliches gilt – wenn auch in noch geringerem Maße – für die progressive supranukleäre Blickparese. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit Morbus Parkinson, die bereits mit L-Dopa vorbehandelt sind und bei denen das Ansprechen auf L-Dopa anamnestisch nicht völlig klar ist, nach Absetzen von L-Dopa über 24-48 Stunden und anschließender Apomorphin-Injektion (siehe oben) eine Verbesserung um mindestens 33 % gefordert.

### **3.5 Single photon emission computed tomography (SPECT)**

Alle SPECT-Untersuchungen wurden 2 Stunden nach intravenöser Injektion von 185 Megabecquerel [<sup>123</sup>I]-IBZM (3-jodo-6-methoxybenzamid, Cygne BV, Niederlande) durchgeführt. Alle Untersuchungen fanden über die Jahre konstant an einer rotierenden Doppelkopfkamera der Firma Siemens (Rota 2) statt. Die Streustrahlung wurde durch einen hoch auflösenden Kollimator reduziert. Die Gamma-Kamera selbst war verbunden mit einem herkömmlichen, IBM-kompatiblen

Personalcomputer. Bei 360°-Rotation wurden die Daten in 60 Projektionen und einer 64 x 64 Matrix aufgenommen. Die Aufnahmezeit dauerte 50 s für jede Projektion. Transversale Schichten wurden rechnergestützt rekonstruiert, wobei eine Butterworth-Filter-Rückprojektion verwendet wurde. Daran anschließend wurden koronare Schichten mit einer Schichtdicke von 6 mm berechnet. Für transversale Schichten wurde eine Abschwächungskorrektur vorgenommen, die auf der Methode von Kung basiert (Tatsch et al., 1991). Auf den transversalen Schichten wurden „Regionen des Interesses“ (*regions of interest*, ROI) ausgewählt, die einerseits die Regionen des Striatums, andererseits ein schmales Band des frontalen Kortexes umfasste. Aus beiden ROIs wurde die selektive Rezeptorbelegung des Striatums gegenüber der unselektiven Hintergrundsbelegung im frontalen Kortex semiquantitativ berechnet und ein Quotient Basalganglien/frontaler Cortex (im folgenden BG/FC-Ratio) kalkuliert.

### **3.6 Kernspintomographie**

Für die Pilotstudie mit 8 PSP-Patienten wurde das kraniale MRT standardmäßig auf einem Siemens-Magnetom-Kernspintomographen durchgeführt, das eine Feldstärke von 1,5 Tesla hatte. Insgesamt wurden 6 der Patienten auf diesem Gerät untersucht, dabei wurde für die vorliegende Untersuchung eine optimierte T2-gewichtete Sequenz gewählt mit TR=2900 ms und TE=20-90 ms. Es wurde axiale und koronare Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm ohne Lücke untersucht. 2 Patienten waren bereits auswärtig kernspintomographisch untersucht worden. Bei beiden Patienten wurde ebenfalls ein Kernspintomograph der Firma Siemens gewählt,

allerdings mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla und einer konventionellen T2-gewichteten Sequenz mit einer TR von 2500 ms und einer TE=25-90 ms. Für die vorliegende Untersuchung und im Vergleich mit den übrigen 6 Patienten wurden die axialen Schichten ausgewählt.

Anders als in der Pilotstudie waren für die Bestimmung von hyperintensiven Läsionen im Striatum bzw. in der umgebenden weißen Substanz des Großhirns unterschiedliche, während der Routine eingesetzte Geräte verwendet (siehe auch Schrag et al., 2000). Entsprechend variabel waren die Zeiten der T2-Wichtung, die für die Auswertung herangezogen wurde. Ebenfalls variabel waren Schichtdicke und Schichtabstand. Grundsätzlich wurden von allen Patienten transversale Ebenen mit T1- und T2-Wichtung angefertigt, zusätzlich eine koronare Schichtung. Für die Auswertung in der vorliegenden Studie wurden die T2-gewichteten transversalen Schichten benutzt.

Die kernspintomographische Auswertung erfolgte nach folgenden Kriterien: Das Kernspintomogramm war normal bzw. zeigte eine Atrophie des Mittelhirns (der optische Eindruck des sogenannten Micky-Maus-Zeichens) oder eine generalisierte Hirnatrophie, oder das Kernspintomogramm zeigte hyperintense Läsionen im Striatum und zusätzlich in der weißen Substanz, wobei die Zahl dieser Läsionen mindestens 1 in einem Striatum und zusätzlich 5 im Marklager betragen mußte. Lagen diese Kriterien nicht vor, wurde das Kernspintomogramm hinsichtlich hyperintensiver Läsionen als altersgemäß eingestuft. Sollte sowohl eine Hirnatrophie als auch die beschriebenen hyperintensiven Läsionen vorliegen (n=3), wurde der Patient in die Gruppe mit hyperintensiven Läsionen eingeordnet.

Bei der Patientengruppe, bei der die Korrelation von im MRT gemessenem Mittelhirndurchmesser und IBZM-SPECT untersucht wurde, wurde die kranielle



Kernspintomographie ausschließlich an einem Siemens-Gerät (Magnetom) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Alle für diese Untersuchungen herangezogenen Schichten wurden in einer speziell T2-gewichteten Sequenz mit einer TR=2500 und einer TE=22-90 ms in axialer und koronarer Schnittweise durchgeführt. Die Schichtdicke betrug ohne Unterbrechung 3 mm. Für die Berechnung des Mittelhirndurchmessers wurde am Monitor genau nach der Vorgehensweise von Doraiswamy und Mitarbeitern (1992) verfahren. Am Monitor wurde eine transparente Skala positioniert, mit deren Hilfe der antero-posteriore Durchmesser des Mittelhirns auf Höhe der *substantia nigra* linear vermessen wurde.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte bei unterschiedlichen Fragestellungen mit unterschiedlichen Methoden. Die Untersuchungen bei bradykinetisch-rigiden Patienten wurden in der Regel mit Kontingenztafeln und  $\chi^2$ -Test ausgewertet. Für die Pilotstudie mit 8 PSP-Patienten wurde der exakte Test nach Fisher gewählt. Im weiteren erfolgte die statistische Auswertung mit einem kommerziell erhältlichen Statistik-Programm (Sigma-Stat™, Jandel Scientific) und umfaßte erneut die  $\chi^2$ -Analyse und den exakten Fisher-Test, ferner Student's t-Test, die Regressionsanalyse und die Rangkorrelation nach Spearman.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse bei bisher unbehandelten Parkinson-Patienten

Im Rahmen der Untersuchungen wurden insgesamt 83 Patienten prospektiv untersucht. Alle 83 Patienten stellten sich mit akinetisch-rigiden Syndromen vor, ohne vorher mit Dopamimetika behandelt worden zu sein, in Sonderheit ohne Vorbehandlung mit L-Dopa oder einem Dopaminagonisten. 13 der 83 Patienten hatten Krankheitszeichen, die über den Morbus Parkinson hinausgingen und beispielsweise auf eine Multi-System-Atrophie hinwiesen. Alle 83 Patienten erhielten zunächst eine SPECT-Untersuchung in der vorher beschriebenen Methodik. Alle 83 Patienten erhielten anschließend nach entsprechender Vorbehandlung eine subkutane Injektion mit Apomorphin, wobei die Apomorphin-Antwort nicht auswertbar war bei 7 Patienten (dies ist möglich bei schweren orthostatischen Problemen oder bei Auftreten von Erbrechen). 62 Patienten erhielten anschließend eine mindestens halbjährige orale L-Dopa-Therapie. Dabei ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

1. Wenn die nachfolgende Apomorphin-Antwort positiv war, lag der BG/FC-Quotient bei  $1,51 \pm 0,06$  ( $n = 54$ ).
2. Wenn die nachfolgende Apomorphin-Antwort nicht zu bewerten war, lag der BG/FC-Quotient bei  $1,46 \pm 0,06$  ( $n = 7$ ).
3. Wenn die nachfolgende Apomorphin-Antwort negativ war, lag der BG/FC-Quotient bei  $1,41 \pm 0,10$  ( $n = 22$ ).

Die SPECT-Untersuchung sagte die Antwort auf Apomorphin in 69 von 76 Patienten korrekt voraus, d. h. der negative Apomorphintest korrelierte mit einer verminderten

IBZM-Bindung im Striatum ( $BG/FC\text{-Quotient} < 1,44$ ). Umgekehrt war bei Patienten mit anschließendem positiven Apomorphintest die Ligandenaufnahme normal. Von den 62 Patienten, die anschließend über mindestens ein halbes Jahr mit L-Dopa behandelt wurden, war der korrekte Vorhersagewert bei 54 gegeben. Die Patienten, die neben einem akinetisch-rigiden Syndrom, wie es für Morbus Parkinson typisch ist, zusätzlich hinausgehende Zeichen wie z. B. bei Multi-System-Atrophie hatten, hatten alle eine verminderte IBZM-Bindung im Striatum, alle einen negativen Apomorphintest und alle keine Besserung auf eine Langzeit-L-Dopa-Therapie.

Tabelle 4.1:

Doppelte Kontingenz-Tafel mit dem Vergleich des IBZM-SPECT-Ergebnisses und dem Apomorphintest einerseits und mehrmonatigen oraler dopaminerger Therapie andererseits bei 83 bzw. 62 zuvor unbehandelten Patienten mit Parkinson-Syndrom.  $\chi^2$ -Test (für Apomorphintest versus IBZM-SPECT:  $p < 0,0001$  (aus Schwarz et al., 1993)).

		<b><i>IBZM-SPECT</i></b>	
	Normal N (%)	Vermindert N (%)	<b>Summe</b> N (%)
<b><i>Apomorphintest</i></b>			
Positiv	54 (65)	0	54 (65)
Uneindeutig	5 (6)	2 (2)	7 (8)
Negativ	7 (8)	15 (18)	22 (26)
<b>Summe</b>	66 (80)	17 (20)	83 (100)
<b><i>Langdauernde dopaminerge Therapie</i></b>			
Positiv	45 (73)	2 (3)	47 (76)
Negativ	6 (10)	9 (14)	15 (24)
<b>Summe</b>	51 (83)	11 (17)	62 (100)

## 4.2 Patienten mit vorheriger dopaminerger Therapie

Insgesamt 55 Patienten mit unsicherem Ansprechen auf vorherige L-Dopa-Therapie wurden untersucht. Alle 55 Patienten hatten L-Dopa, entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Dopaminagonisten (n=15, Bromocriptin oder Lisurid), oder in Kombination mit Selegelin (n=16), oder in Kombination mit Anticholinergika (n=14, Biperiden, Metixen, Bornaprin), oder in Kombination mit Amantadin (n=10). Da alle Patienten keine Besserung auf dopaminerge Therapie hatten, hatte eine Minderheit von 23 Patienten die Anti-Parkinson-Therapie bereits abgesetzt, die übrigen 32 Patienten wurden zunächst weiterbehandelt, wobei die Dopaminagonisten, die ebenfalls langfristig am Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor binden, mindestens 7 Tage vor der SPECT-Untersuchung abgesetzt wurden.

39 Patienten hatten in der SPECT-Untersuchung eine normale IBZM-Bindung. Von diesen 39 Patienten hatten 26 Patienten eine eindeutig positive Antwort auf die Apomorphin-Injektion. 7 Patienten mit normaler IBZM-Bindung hatten keine eindeutige Antwort auf Apomorphin, d. h. Nebenwirkungen oder eine Verbesserung um 10-20 %. 6 Patienten schließlich mit normaler IBZM-Bindung hatten eine negative Antwort auf Apomorphin. Umgekehrt verhielt es sich bei reduzierter IBZM-Bindung. Nur 1 Patient mit reduzierter IBZM-Bindung hatten einen positiven Apomorphintest. 4 Patienten hatten eine uneindeutige Antwort auf Apomorphin und 11 Patienten von 16 untersuchten Patienten mit negativer IBZM-Bindung hatten einen negativen Test von Apomorphin. Die  $\chi^2$ -Analyse zeigte einen hochsignifikanten Wert von  $p < 0,0001$ . Die Sensitivität, eine negative Antwort auf Apomorphin vorherzusagen, wurde mit 95 % berechnet, wobei uneindeutige Werte wie negativ berechnet sind. Die Spezifität, klar positive Apomorphintests richtig vorherzusagen, liegt bei 65 %.

Grundsätzlich ähnlich waren die Zahlen bei der mindestens 6-monatigen hochdosierten L-Dopa-Therapie. Hier war die Sensitivität 100 % und die Spezifität 85,7 %. Die Tatsache, daß die mehrmonatige hochdosierte L-Dopa-Therapie als Goldstandard für das Ansprechen auf dopaminerge Stimulation weiterhin gelten muß, ist auch in den Arbeiten von Gasser und Mitarbeitern (1992) belegt.

Tabelle 4.2:

Doppelte Kontingenz-Tafel mit dem Vergleich des IBZM-SPECT-Ergebnisses und dem Apomorphintest einerseits und langdauernder (zum Teil mehrjähriger) oraler dopaminerges Therapie andererseits bei 55 Patienten mit Parkinson-Syndrom und vorheriger dopamimetischer Therapie.  $\chi^2$ -Test:  $p < 0,0001$  (aus Schwarz et al. 1997).

			<b><i>IBZM-SPECT</i></b>	
		Normal N (%)	Vermindert N (%)	<b>Summe</b> N (%)
<b><i>Apomorphintest</i></b>				
Positiv		26 (47)	1 (2)	27 (49)
Uneindeutig		7 (13)	4 (7)	13 (20)
Negativ		6 (11)	11 (20)	17 (31)
<b>Summe</b>		39 (84)	16 (29)	55 (100)
<b><i>L-Dopa-Antwort</i></b>				
Positiv		31 (56)	0	31 (56)
Uneindeutig		6 (11)	4 (7)	10 (18)
Negativ		2 (4)	12 (22)	14 (26)
<b>Summe</b>		39 (71)	16 (29)	55 (100)

### **4.3 Nachfolgeuntersuchung im klinischen Langzeitverlauf unter dopaminergem Therapie bei zunächst unbehandelten Parkinson-Patienten**

Ausgangspunkt dieser Untersuchung waren die zunächst 83 Patienten (siehe Absatz 4.1). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren (insgesamt 24-56 Monate) konnte bei 65 Patienten das Ansprechen auf dopaminerge Therapie erneut evaluiert werden. Dazu gehörten der subjektive Eindruck des Patienten (patient global improvement scale), der Eindruck des Arztes (clinical global improvement scale), die beide gebessert sein mußten, um eine positive Antwort auf dopaminerge Medikation zu bestätigen. Außerdem wurden die Patienten regelmäßig nach klinischen Zeichen für Krankheiten wie die Multi-System-Atrophie, die progressive supranukleäre Blickparese und die cortico-basalganglionäre Degeneration untersucht. Von den 65 Patienten hatten 45 eine gute Antwort auf dopaminergische Therapie, 11 Patienten hatten eine teilweise Verbesserung und 9 Patienten hatten keinerlei Verbesserung. Die  $\chi^2$ -Analyse ergab einen hochsignifikanten Wert mit  $p < 0,001$ . Die Sensitivität, ein positives Ansprechen auf L-Dopa vorherzusagen, lag bei 100 %, die Spezifität, ein negatives oder mäßiges Ansprechen auf L-Dopa vorherzusagen, bei 50 %. Von den 7 Patienten, die nach 3 Jahren Zeichen entwickelt hatten, die nicht mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom vereinbar waren, hatten bereits 5 eine verminderte Ligandenaufnahme zu Beginn der Erkrankung (also 3 Jahre zurück) und nur 2 Patienten eine normale IBZM-Bindung. Auf der anderen Seite hatten von den insgesamt 10 Patienten, die zu Beginn der Erkrankung ein pathologisches IBZM-SPECT hatten, 5 auch nach 3 Jahren keine Zeichen für eine Multi-System-Atrophie entwickelt, ohne jedoch von einer L-Dopa-Therapie zu profitieren.



Tabelle 4.3:

Doppelte Kontingenz-Tafel mit dem Vergleich des IBZM-SPECT-Ergebnisses und dem Apomorphintest einerseits und mehrjährigen oralen L-Dopa-Therapie andererseits bei 65 bis dato unbehandelten Patienten mit Parkinson-Syndrom.  $\chi^2$ -Test:  $p < 0,0001$ , bezogen auf die langfristige L-Dopa-Antwort (aus Schwarz et al., 1998).

			<b><i>IBZM-SPECT</i></b>	
		Normal N (%)	Vermindert N (%)	Summe N (%)
<b><i>Apomorphintest</i></b>				
Positiv		46 (70)	0	46 (70)
Uneindeutig		4 (6)	2 (4)	6 (10)
Negativ		5 (8)	8 (12)	13 (20)
<b>Summe</b>		55 (84)	10 (16)	65 (100)
<b><i>L-Dopa-Antwort</i></b>				
Positiv		45 (68)	0	45 (68)
Uneindeutig		9 (14)	2 (4)	11 (18)
Negativ		1 (2)	8 (12)	9 (14)
<b>Summe</b>		55 (84)	10 (16)	65 (100)

#### **4.4 Ergebnisse der Pilotstudie zur Korrelation von supratentoriellen kernspintomographischen Läsionen und IBZM-SPECT bei Patienten mit der klinischen Diagnose PSP**

Die Patienten konnten sich ganz strikt in zwei Gruppen einteilen lassen. Alle Patienten, bei denen kernspintomographisch in der weißen Substanz oder im Striatum hyperintense Läsionen nachgewiesen werden konnten, hatten eine normale Bindung in der IBZM-SPECT. Umgekehrt hatten alle Patienten, die eine Reduktion in der IBZM-SPECT hatten, keine derartigen Läsionen. Abbildung 4.4.1 zeigt von Patienten 2 die Kernspintomographie ohne Läsionen in der weißen Substanz oder im Striatum. Demgegenüber zeigt Abbildung 4.4.2 von Patient 8 – wenn auch eine Schicht höher – vor allem im linken, jedoch auch im rechten Marklager hyperintense Läsionen. Abbildung 4.4.3 zeigt exemplarisch einen Patienten mit deutlich reduzierter Ligandenbindung (Patient 2), Abb. 4.4.4 zeigt einen Patienten mit normaler Ligandenaufnahme (Patient 8). Tabelle 4.4.2 faßt die Ergebnisse der Untersuchungen noch einmal zusammen. Nach dem exakten Test nach Fisher für kleine Stichproben handelt es sich um nicht-unabhängige Beobachtungen (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0.018$ ). Zusammenfassend ergeben sich aus dieser Untersuchung zwei zunächst homogene Gruppen, die entweder durch das Fehlen von Läsionen in der weißen Substanz bei reduziertem BG/FC-Quotienten im IBZM-SPECT und andererseits durch einen normalen derartigen Quotienten, aber das Auftreten von Läsionen der weißen Substanz, gekennzeichnet sind.

Tabelle 4.4.1

Detaillierte Patientendaten der 8 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP:

Patient	Alter	Vertikale Blickparese	Gangunsicherheit mit frühen Stürzen	Axialer Rigor	Brady- kinese	Pseudobulbär- paralyse	Frontalhirn- zeichen	Ataxie	Depression	L-Dopa- Antwort
1	58	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
2	64	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	nein	Nein
3	61	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	ja	Nein
4	65	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
5	62	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
6	62	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
7	71	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
8	66	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

Abbildung 4.4.1

Unauffälliges Kernspintomogramm im Bereich der Basalganglien von Patient 2 aus Tabelle 4.4.1

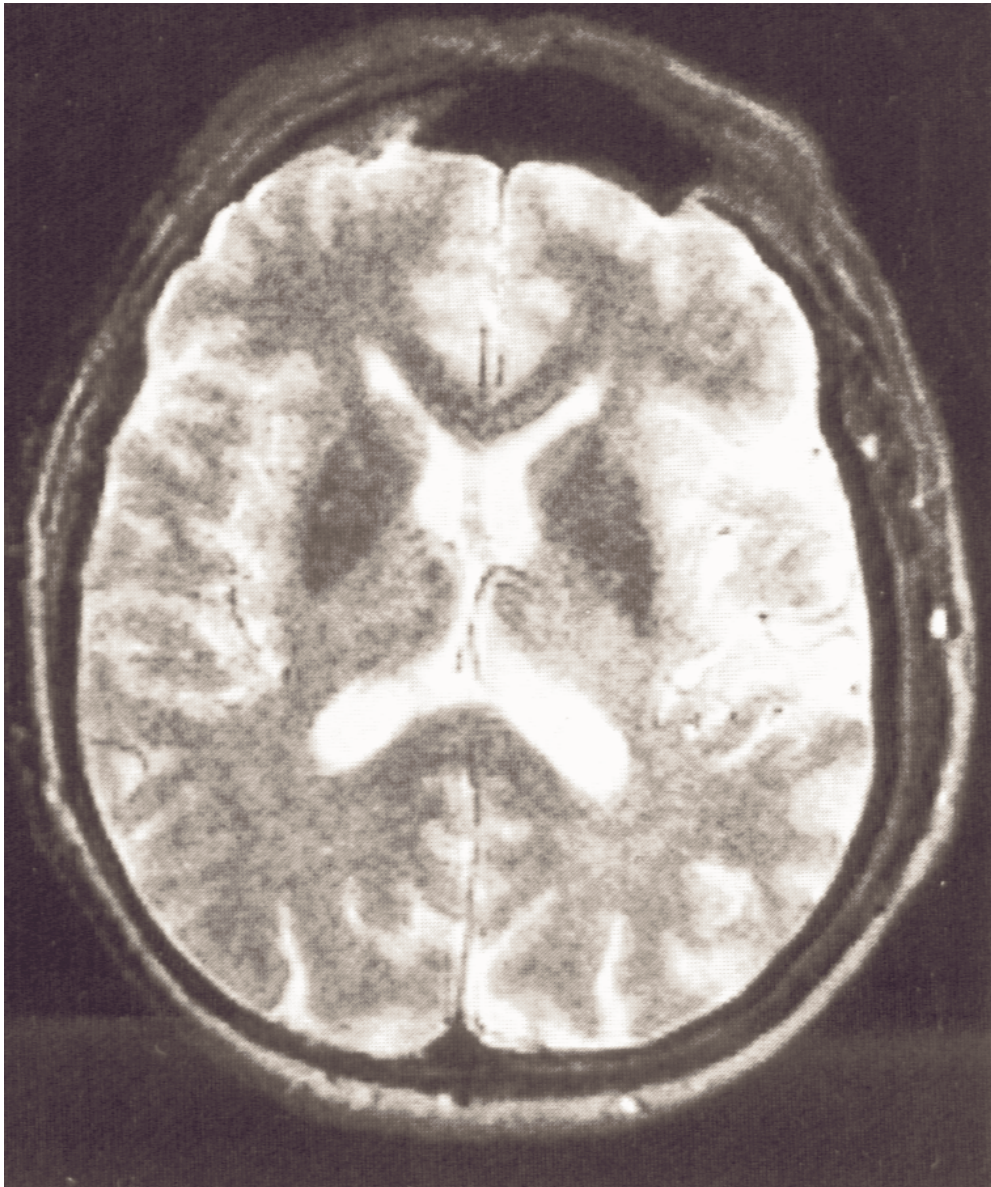




Abbildung 4.4.2

Pathologisches Kernspintomogramm im Bereich der Basalganglien mit multiplen hyperintensiven Läsionen von Patient 8 aus Tabelle 4.4.1

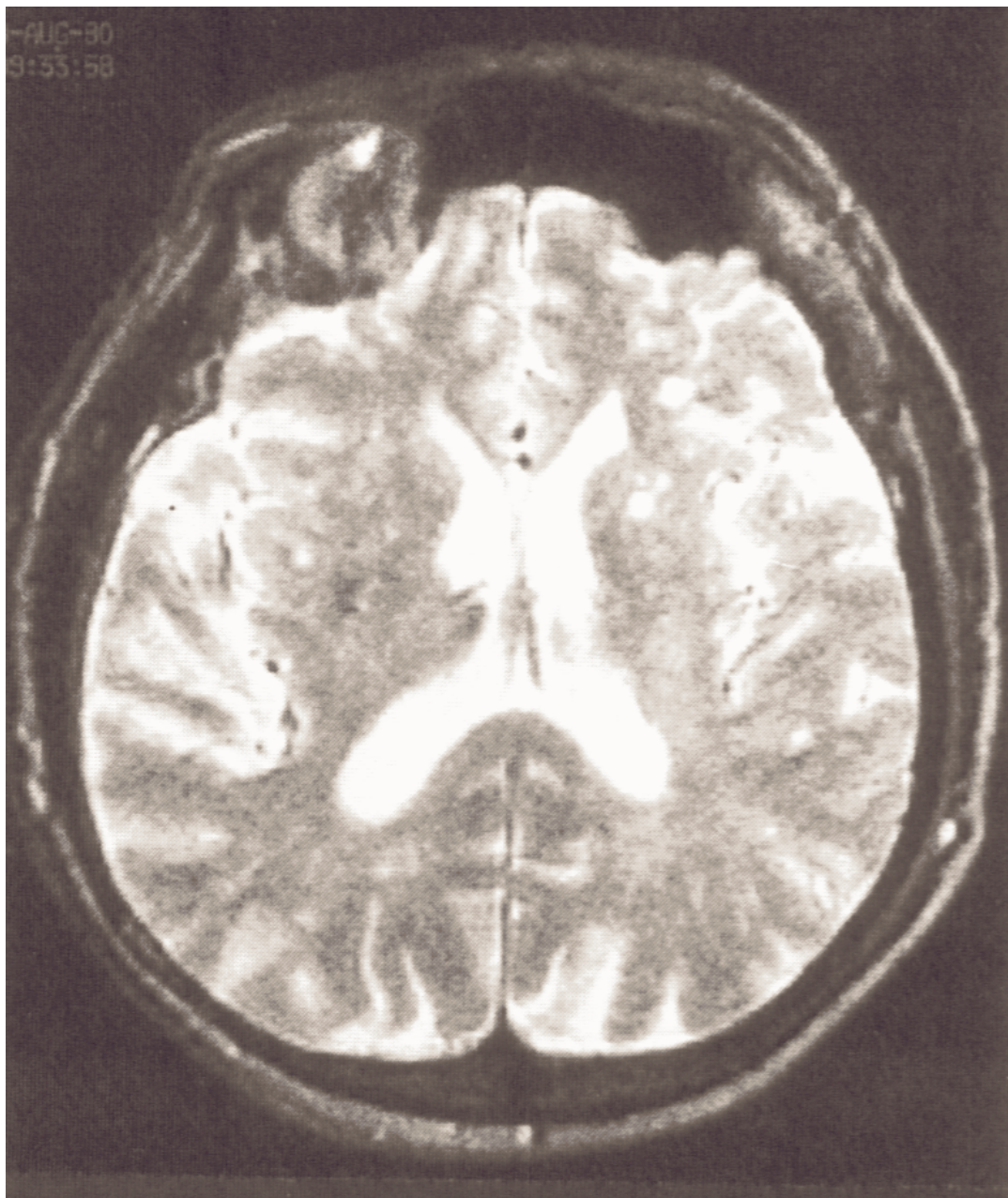


Abbildung 4.4.3

Pathologisches IBZM-SPECT (BG/FC-Ration 1.31) von Patient 2 aus Tabelle 4.4.1

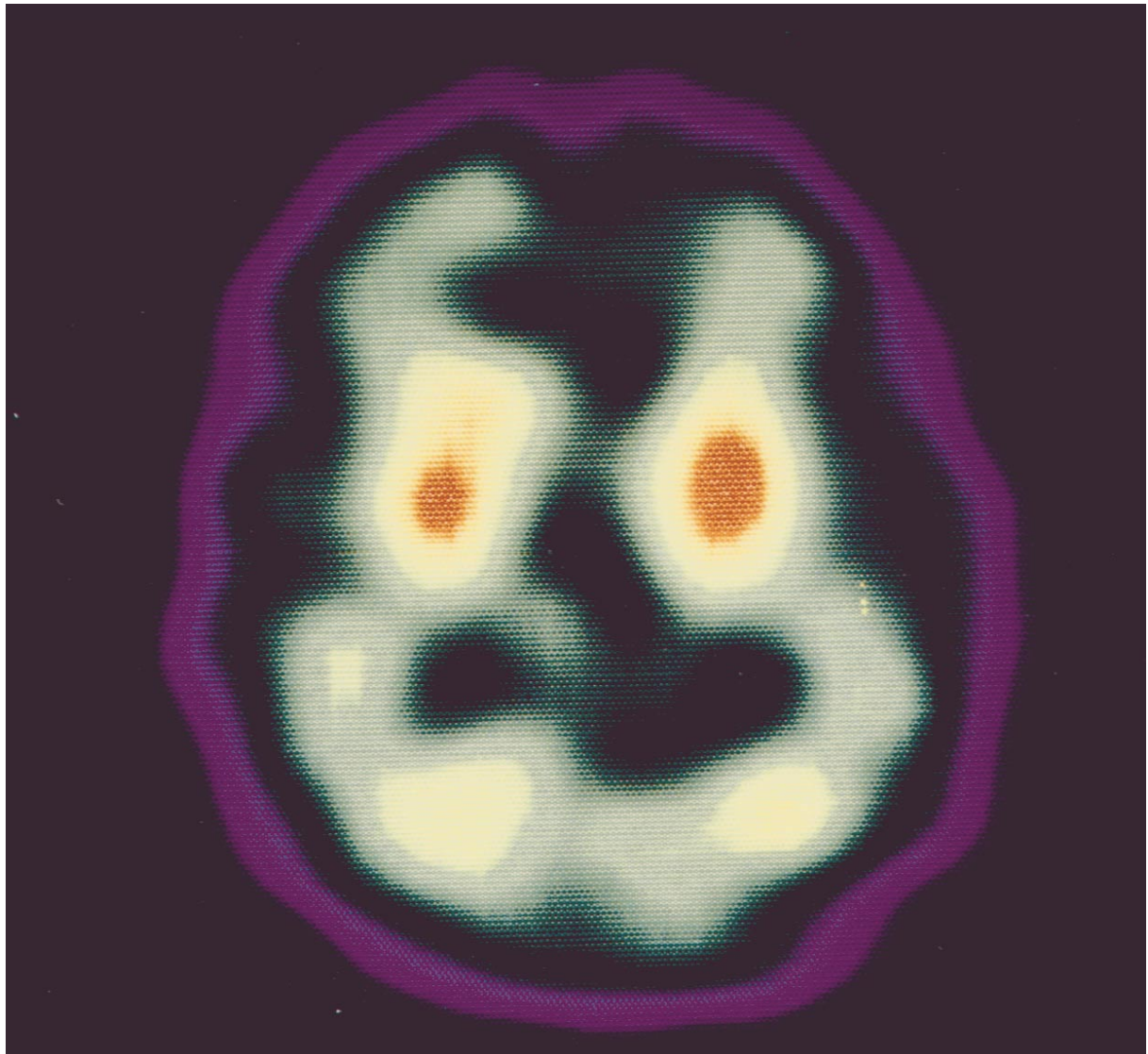




Abbildung 4.4.4:

Normales IBZM-SPECT (BG/FC-Ratio 1,48) von Patient 8 aus Tabelle 4.4.1

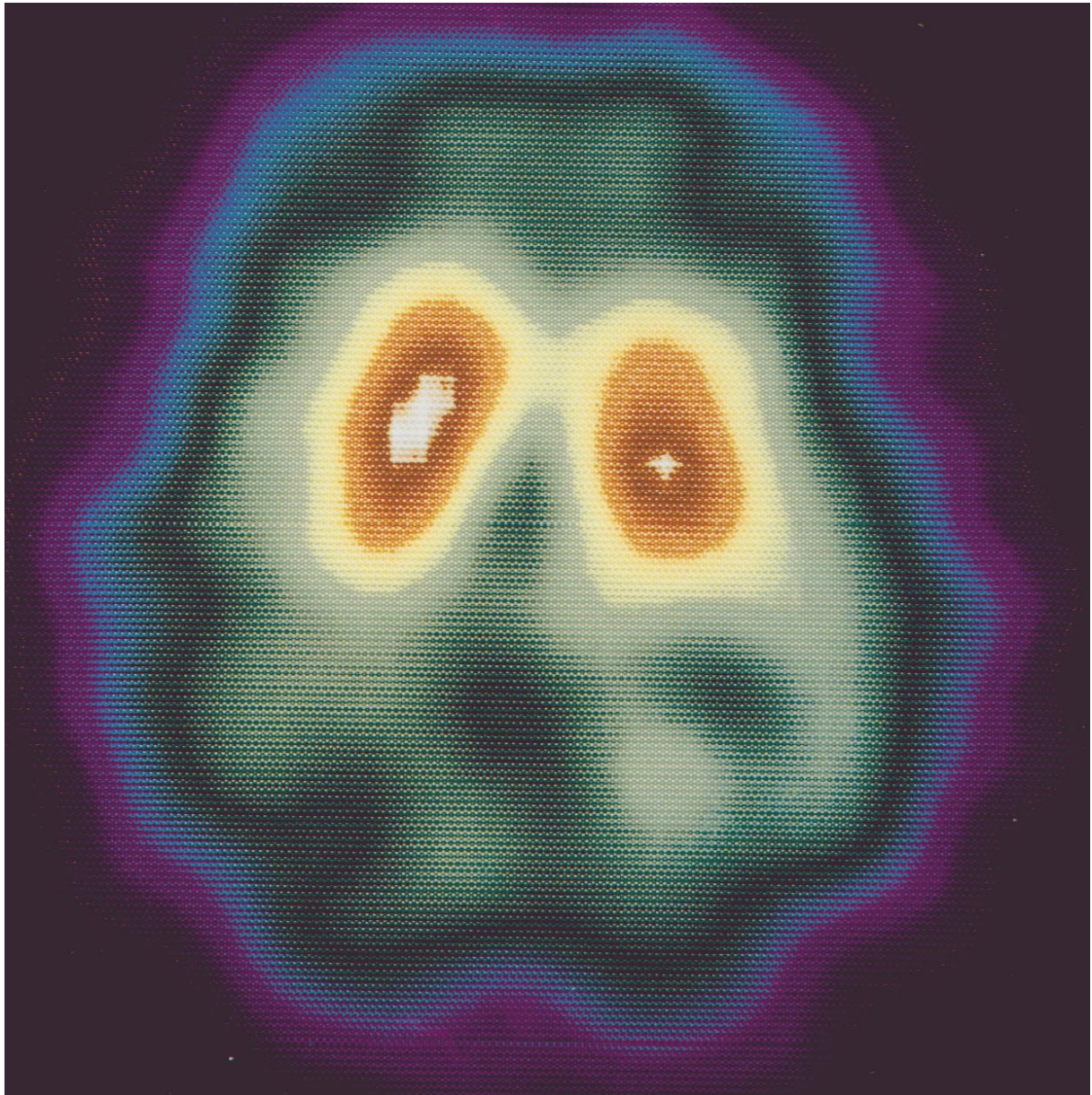


Tabelle 4.4.2: Ergebnisse von IBZM-SPECT und Kernspintomographie

Patient	Alter	IBZM-SPECT(BG/FC)	Läsionen in der weißen Substanz	Mittelhirndurchmesser
1	58	1,22	Nein	Normal
2	64	1,31	Nein	Reduziert
3	61	1,33	Nein	Reduziert
4	65	1,34	Nein	Reduziert
5	62	1,37	Nein	Reduziert
6	62	1,44	Ja	Reduziert
7	71	1,47	Ja	Normal
8	66	1,48	Ja	Normal

IBZM-SPECT und MR-Daten aus der Pilotstudie.

IBZM-SPECT-Bindung ist gemessen als Quotient Basalganglien/frontaler Cortex (BG/FC). Werte über 1,44 sind normal.

Der Mittelhirndurchmesser wurde ausgemessen in 6 und visuell analysiert in 2 Patienten. Gemessene Werte des antero-posterioren Durchmessers von weniger als 24 mm wurden als reduziert gewertet. Siehe auch Abschnitt 4.4 und Doraiswamy et al., 1992. Aus Arnold et al., 1994.



#### 4.5 Überprüfung der Pilotstudie an einem vergleichsweise großen Patientengut

Die klinischen Charakteristika der 21 Patienten sind in Tabelle 4.5.1 zusammengefaßt. Im IBZM-SPECT betrug der mittlere Quotient aus BG/FC  $1,43 \pm 0,0961$  (Standardabweichung) und lag damit im Mittel unterhalb des Kontrollkollektives. Gegenüber einem Grenzwert von 1,44 war das IBZM-SPECT pathologisch in 12 und normal in 9 Fällen.

Bei der kernspintomographischen Untersuchungen ergab sich, daß 8 Patienten hyperintense Läsionen entsprechend den im Methodik-Teil beschriebenen Kriterien hatten, wohingegen 13 Patienten keine derartigen Veränderungen aufwiesen.

Die Auswertung mit dem Fisher's exaktem Test konnte eine Unabhängigkeit zwischen den gemessenen Kategorien „Signal-Hyperintensitäten“ und „IBZM-Bindung“ in der Vier-Felder-Tafel ausschließen ( $P=0,032$ ). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle (4.5.2) subsumiert. Hingegen ergab die Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Kategorien „IBZM-SPECT“ und „Alter“ – kategorisiert nach Alter bis 65 ( $n = 8$ ) bzw. darüber ( $n = 13$ ) – keinen signifikanten Wert ( $p=0,367$ ), und auch die Regressionsanalyse, die keine Kategorisierung bei grundsätzlich stetigen Daten erfordert, war mit  $p=0,075$  nicht signifikant. Naheliegend war die Vermutung, daß ältere Patienten vermehrt hyperintense Signalveränderungen haben, doch fand sich hier im exakten Fisher-Test lediglich ein Trend, aber keine Signifikanz ( $p=0,085$ ).

Tabelle 4.5.1: Klinische Eigenschaften der 21 untersuchten Patienten.

Pat.-No.	Alter	Ge-schlecht	Krankheits-dauer (Jahre)	Leitsymptom	Okulomotorische Befunde	Haltungs-Stabilität	Hoehn & Yahr - Stadium	Diagnose-Sicherheit
1	57	M	4	Axialer Rigor	Vertikale Blickparese (↑&↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Nicht gehfähig	4	Wahrscheinlich
2	66	M	2	Stürze	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Nicht gehfähig	5	Wahrscheinlich
3	70	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Nicht gehfähig	5	Möglich
4	63	W	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
5	71	M	6	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑)	Normal		Möglich
6	69	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑)	Beeinträchtigt	3	Möglich
7	72	M	5	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Stürze	4	Möglich
8	66	M	1	Stürze	Vertikale Blickparese (↑), red. Sakkadengeschwindigkeit	Spontane Stürze	5	Wahrscheinlich
9	65	W	4	Sehstörung	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Beeinträchtigt	4	Möglich
10	59	M	2	Gangstörung	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Stürze nach hinten	4	Wahrscheinlich
11	72	W	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
12	62	M	4	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
13	59	M	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Normal	2.5	Möglich
14	53	W	5	Blicklähmung	Vertikale Blickparese (↑), red. Sakkadengeschwindigkeit	Spontane Stürze	4	Möglich
15	72	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Beeinträchtigt	3	Möglich
16	69	M	4	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑), red. Sakkadengeschwindigkeit	Beeinträchtigt	3	Möglich
17	65	W	2	Gangstörung	Vertikale Blickparese (↑), red. Sakkadengeschwindigkeit	Spontane Stürze	4	Wahrscheinlich
18	60	M	5	Fallneigung nach hinten	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Stürze nach hinten	4	Möglich
19	73	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Beeinträchtigt	3	Möglich
20	79	W	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Stürze nach hinten	4	Wahrscheinlich
21	68	W	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Stürze	4	Wahrscheinlich

Die Okulomotorik wurde klinisch untersucht und/oder elektronystagmographisch getestet.  
Die Sicherheit der Diagnose PSP entspricht den NINDS-SPSP-Kriterien (Litvan et al. 1996).

Tabelle 4.5.2:

Semiquantitative IBZM-Bindung und Präsenz von hyperintensiven Läsionen im Striatum und/oder weißen Substanz in der T2-gewichteten Kernspintomographie bei 21 Patienten mit der klinischen Diagnose PSP

Pat.-No.	IBZM BG/FC (ratio)	Hyperintense Signale
1	1,43	Nein
2	1,34	Nein
3	1,42	Nein
4	1,44	Ja
5	1,50	Ja
6	1,43	Nein
7	1,46	Ja
8	1,62	Nein
9	1,48	Ja
10	1,42	Ja
11	1,61	Ja
12	1,31	Nein
13	1,37	Nein
14	1,28	Nein
15	1,35	Ja
16	1,33	Nein
17	1,57	Nein
18	1,47	Nein
19	1,46	Ja
20	1,43	Nein
21	1,37	Nein

Tabelle 4.5.3: Ergebnisse von IBZM-SPECT und Routine-Kernspintomographie bei 21 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose der PSP.

			<b><i>IBZM-SPECT</i></b>	
		Normal	Vermindert	<b>Summe</b>
<b>Signal-Hyperintensitäten</b>				
Vorhanden		6	2	<b>8</b>
Fehlend		3	10	<b>13</b>
<b>Summe</b>		<b>9</b>	<b>12</b>	<b>21</b>

Kontingenztafel mit dem Vergleich des IBZM-SPECT-Ergebnisses und dem Vorhandensein bzw. Fehlen von Signalhyperintensitäten im T2-gewichteten MRT. IBZM-SPECT-Bindung ist ausgedrückt als *ratio* Basalganglien/frontaler Cortex (BG/FC), Werte < 1,44 sind vermindert. Fisher's exakter Test:  $p = 0,032$  (aus Arnold et al., eingereicht).

## **4.6 Korrelation von Mittelhirnatrophie und Dopamin-D2-Rezeptorendichte bei Patienten mit der klinischen Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese**

### **4.6.1 Klinische Charakteristika**

Untersucht wurden 13 Patienten, die entsprechend den 1996 von Litvan und Mitarbeitern veröffentlichten Kriterien als „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ PSP diagnostiziert wurden. Im Detail sind die klinischen Daten der Patienten in der Tabelle 4.6.1 zusammengefaßt.

### **4.6.2 IBZM-SPECT**

Die mittlere BG/FC-Ratio betrug  $1,417 \pm 0,0990$  bei allen 13 Patienten und lag damit im Mittel unterhalb normalen Kontrollpersonen. Der Mittelwert unterschritt somit auch den bereits definierten Grenzwert von 1,44 deutlich. Wie angesichts der geringen Altersspanne nicht anders zu erwarten war, war die Ligandenaufnahme nicht altersabhängig, was wir mittels linearer Regression zeigen konnten ( $r = 0,133$ ,  $p = 0,66$ ).

#### 4.6.3 Kernspintomographie

Der mittlere antero-posteriore Durchmesser für das linke Mittelhirn betrug 23,45 ( $\pm$  1,88) mm und für das rechte Mittelhirn 23,86 ( $\pm$  1,82) mm. Er lag damit mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Wertes von Gesunden (Doraiswamy et al., 1992). Auch hier ergab sich keine Altersabhängigkeit des Mittelhirndurchmessers, wie wir bei der Regressionsanalyse feststellen konnten ( $r=0,071$ ,  $p=0,98$ ). Hyperintense Läsionen im Striatum oder in der weißen Substanz wurden bei 4 Patienten gefunden, während 9 Patienten keine hyperintensiven Läsionen hatten. Eine  $\chi^2$ -Analyse der ausschließlich im Kernspintomogramm erhobenen Daten zeigte, daß keine Korrelation zwischen dem Auftreten oder Fehlen von hyperintensiven Läsionen und einem normalen oder reduzierten Mittelhirndurchmesser bestand ( $\chi^2 = 0,002$ ;  $p = 0,96$ )

Tabelle 4.6.1: Klinische Eigenschaften der 13 untersuchten Patienten.

Pat.-No.	Alter	Ge-Schlecht	Krankheitsdauer (Jahre)	Leitsymptom	Okulomotorische Befunde	Haltungsstabilität	Hoehn & Yahr-Stadium	Diagnose-Sicherheit
1	57	M	4	Axialer Rigor	Vertikale Blickparese (↑&↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Nicht gehfähig	4	Wahrscheinlich
2	66	M	2	Stürze	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Nicht gehfähig	5	Wahrscheinlich
3	70	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Nicht gehfähig	5	Möglich
4	63	W	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
5	71	M	6	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑)	Normal		Möglich
6	69	M	3	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑)	Beeinträchtigt	3	Möglich
7	72	M	5	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Stürze	4	Möglich
8	66	M	1	Stürze	Vertikale Blickparese (↑), red. Sakkadengeschwindigkeit	Spontane Stürze	5	Wahrscheinlich
9	65	W	4	Sehstörung	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Beeinträchtigt	4	Möglich
10	59	M	2	Gangstörung	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Stürze nach hinten	4	Wahrscheinlich
11	72	W	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
12	62	M	4	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓)	Beeinträchtigt	4	Möglich
13	59	M	2	Bradykinese	Vertikale Blickparese (↑ & ↓), red. Sakkadengeschwindigkeit	Normal	2.5	Möglich

Die Okulomotorik wurde klinisch untersucht und/oder elektronystagmographisch getestet.

Die Sicherheit der Diagnose PSP entspricht den NINDS-SPSP-Kriterien (Litvan et al. 1996).

Table 4.6.2: Ergebnisse von 13 Patienten mit der klinischen Diagnose PSP

Pat.-No.	IBZM BG/FC (ratio)	Hyper-intense Signale	Linker Mittelhirn-Durchmesser (mm)	Rechter Mittelhirn-Durchmesser (mm)	Durchschnittlicher Mittelhirn-Durchmesser (mm)
1	1,43	Nein	25,6	22,90	22,55
2	1,34	Nein	22,2	24,60	24,15
3	1,42	Nein	23,7	23,62	22,91
4	1,44	Ja	22,2	26,80	26,10
5	1,43	Nein	25,4	25,50	24,60
6	1,62	Nein	23,7	25,10	25,15
7	1,48	Ja	25,1	25,50	24,60
8	1,42	Ja	23,7	20,20	20,60
9	1,31	Nein	20,2	22,50	23,20
10	1,28	Nein	24,5	22,80	22,00
11	1,35	Ja	21,2	21,20	21,15
12	1,33	Nein	21,2	25,40	24,80
13	1,57	Nein	24,2	25,60	26,45



#### 4.6.4 Korrelation zwischen MR-Daten und IBZM-SPECT-Daten

Da eine Regressionsanalyse zwischen zwei unterschiedlichen Meßverfahren aus statistischen Gründen nicht erlaubt ist (Sachs, 1999, Seite 518), wendeten wir zum Vergleich der gemessenen Werte Spearman's Rang-Wert an. Diese Korrelation wurde auf zweierlei Weise vorgenommen: Wir untersuchten die Ranganalyse bei allen 13 Patienten und zum anderen – entsprechend den Befunden aus den vorigen Kapiteln - nur bei den 9 Patienten, die keine hyperintensen Läsionen hatten. Da die Mittelhirnatrophie bei den Patienten nicht ganz symmetrisch ist, berechneten wir den BG/FC-Quotienten in Abhängigkeit vom kleineren Mittelhirndurchmesser und in Abhängigkeit vom mittleren Mittelhirndurchmesser, gebildet als arithmetisches Mittel aus rechts und links. Für die Gesamtzahl der Patienten ergab sich eine signifikante Korrelation von  $p = 0,010$  (Abbildung 4.4.1), ebenso verhielt es sich mit den Patienten, die keine Läsionen im Striatum oder in der weißen Substanz hatten ( $p = 0.015$ , Abbildung 4.4.2). Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine signifikante Korrelation zwischen IBZM-Bindung und Mittelhirndurchmesser bei Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose der PSP besteht, und zwar unabhängig vom Vorhandensein hyperintensere Läsionen in der weißen Substanz oder im Striatum.

Abbildung 4.6.1: Mittlerer antero-posteriorer Mittelhirn-  
durchmesser und IBZM-Bindung bei 13 Patienten  
mit der klinischen Diagnose PSP

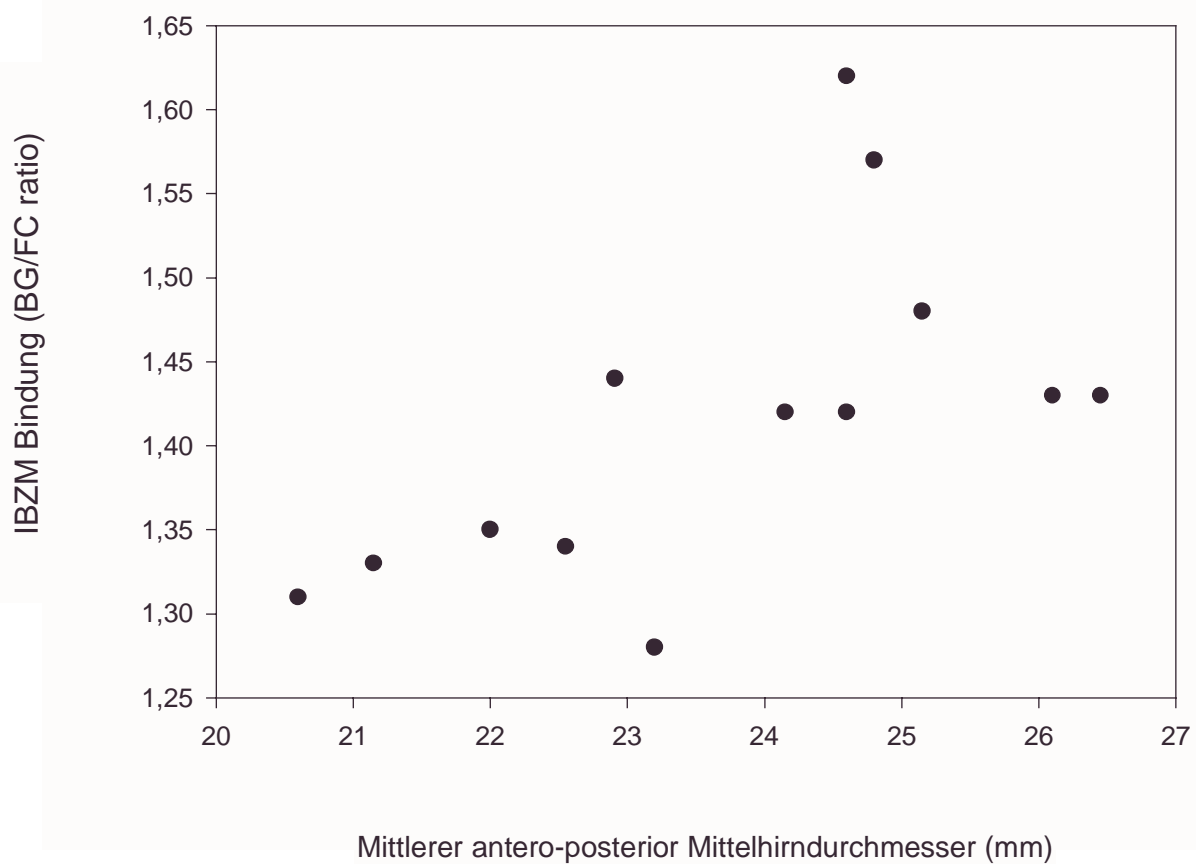


Abb. 4.6.1 IBZM-Bindung, ausgedrückt als BG/FC-Quotient, in Abhängigkeit vom  
Mittelhirndurchmesser bei 13 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP ( $p$   
= 0.010, Spearman's signed rank test).

Abbildung 4.6.2:  
Mittlerer antero-posteriorer Mittelhirndurchmesser und IBZM-Bindung  
bei 9 Patienten ohne hyperintense MRI-Läsionen

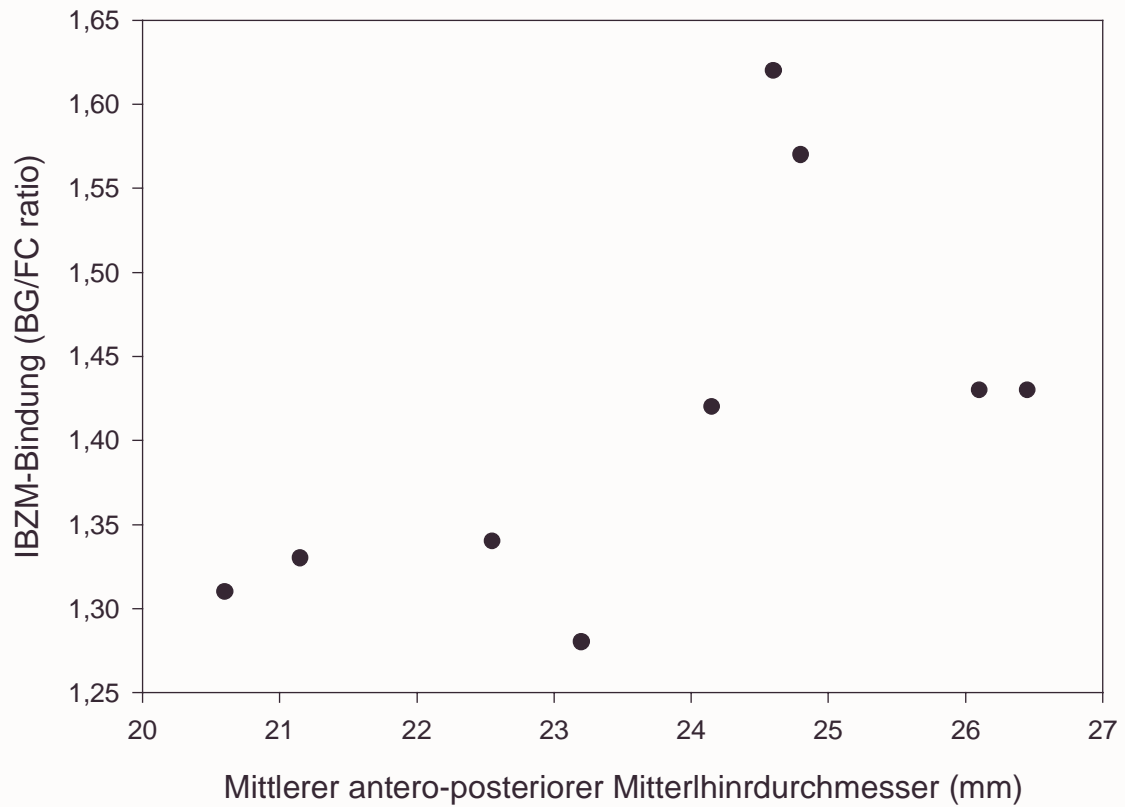


Abbildung 4.6.2 IBZM-Bindung, ausgedrückt als BG/FC-Quotient, in Abhängigkeit vom Mittelhirndurchmesser bei 9 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP, die im Kernspintomogramm keine hyperintensiven Läsionen aufwiesen ( $p = 0.015$ , Spearman's signed rank test).

## **5. Diskussion**

Die vorgestellten Untersuchungen belegen, daß mit modernen bildgebenden Verfahren bei unbehandelten Parkinson-Patienten prospektiv ein Ansprechen auf L-Dopa vorhergesagt werden kann, wobei das Nichtansprechen auf Apomorphin schließlich in eine große Gruppe differentialdiagnostischer und differentialätiologischer Entitäten innerhalb der Parkinson-Syndrome mündet, von denen die progressive supranukleäre Blickparese eine der wichtigsten ist. Gleichzeitig zeigen die Untersuchungen, daß aus klinisch etablierten Diagnosen, die im internationalen Sprachgebrauch als klinisch wahrscheinlich eingeordnet werden, solange eine autoptische Bestätigung aussteht, aufgrund der Bildgebung ein Rückschluß gezogen werden kann hinsichtlich dem klinischen und bildgebenden Verhalten in präsumtiven Frühstadien. Dies ist von klinischer Relevanz für die Entwicklung von differentialtherapeutischen Strategien.

### **5.1 Diskussion der klinischen Diagnose „Morbus Parkinson“**

Das Ziel, die Einschluß- und Ausschlußkriterien der United Kingdom Brain Bank für die Diagnose „Morbus Parkinson“ mit den Einschluß- und Ausschlußkriterien für progressive supranukleäre Blickparese und Multi-System-Atrophie zur Deckung zu bringen, ist noch nicht erreicht. Grundsätzliche diagnostische Kriterien für den Morbus Parkinson im Frühstadium gibt es gegenwärtig nicht, da unter anderem ein mehrjähriges Ansprechen auf L-Dopa gefordert wird. Dennoch erscheint die klinische Diagnose einfach bei der charakteristischen Konstellation eines Patienten im Alter

von 55 bis 65 Jahren mit Ruhetremor eines Armes und Bradykinese, ohne vaskuläre Risikofaktoren und ohne positive Familienanamnese. Diese Konstellation trifft nach van der Valk und Jörg (1992) jedoch höchstens auf 50 % der Patienten zu. Insbesondere andere klinische Konstellationen in der neurologischen Untersuchung, aber auch ein jüngeres oder älteres Manifestationsalter müssen zu weitreichenden differentialdiagnostischen Überlegungen führen, die sowohl die Therapie als auch die Prognose entscheidend beeinflussen. Technische Verfahren, die in diesem Fall eingesetzt werden können, sind Blutdruckuntersuchungen im Liegen und im Stehen, das Elektronystagmogramm, die beide im Rahmen der vorgestellten Arbeit zum Einsatz kamen, neuropsychologische Untersuchungen, in Einzelfällen genetische Untersuchungen und die hier vorgestellten bildgebenden und nuklearmedizinischen Techniken.

## **5.2 Diskussion zur Klinik des sogenannten vaskulären Parkinson-Syndroms**

Die Beobachtung vaskulärer Parkinson-Syndrom ist alt und wurde erstmals 1929 von Critchley veröffentlicht. Bis vor 40 Jahren war dieses Konzept generell akzeptiert, jetzt ist es zunehmend kritisiert worden, auch wenn neuropathologische Daten für seine Existenz sprechen. Es bleibt ein „*concept controversé*“ (Fenelon und Houeto, 1998). Dessen ungeachtet wurde vor wenigen Wochen das vaskuläre Parkinson-Syndrom mit 12% als zweithäufigste Differentialätiologie nach dem Morbus Parkinson und medikamentenbedingten Syndromen identifiziert (Baldereschi et al., 2000). Es darf nicht übersehen werden, daß es keine sicheren Kriterien für das Vorliegen eines „vaskulären“ Parkinson-Syndroms oder einer „vaskulär bedingten“ PSP gibt.

Überlappende Ätiologien – wie bei Morbus Alzheimer – sind beschrieben (Jellinger, 1986; Collins et al., 1995). Vaskulär bedingte Parkinson-Syndrome sprechen nicht auf L-Dopa an. In den Untersuchungen mit *de novo* Patienten müssen sie zu denen gezählt werden, die auf Apomorphin nicht ansprechen. Letztlich schwanken die Zahlen über das Auftreten vaskulärer Läsionen und ihrer klinischen Relevanz bei der Diagnose des Morbus Parkinson und bei der Differentialdiagnose der PSP erheblich. In den neuropathologischen Arbeiten von Jellinger (1986) zu Parkinson-Syndromen sind vaskuläre Erkrankungen selten, hingegen sind die Multi-System-Atrophie und die progressive supranukleäre Blickparese deutlich häufiger. Diese Ergebnisse wurden von Gibb und Lees (1989) bestätigt. Das gleiche gilt auch für die progressive supranukleäre Blickparese. Die Häufigkeit vaskulärer Ätiologien bei dieser Erkrankung wird in den Arbeiten von Schonfeld und Mitarbeitern (1987) und Jankovic und Mitarbeitern (1990) mit knapp 30 % angegeben. Das gleiche Ergebnis fand sich in der Arbeit von Davie und Mitarbeitern (1997), bei der 3 von 9 Patienten mit klinischer Diagnose der PSP eine sogenannte „Vaskulopathie“ der kleinen Gefäße hatte. Auch die 8 von 21 bzw. 4 Patienten von 13 Patienten können als gut 30 % (38 % bzw. 31 %) eingestuft werden. Inwieweit vaskuläre Veränderungen bei Parkinson-Syndromen für bestimmte Verlaufsformen verantwortlich sind – es soll hier nur die dementielle Entwicklung genannt werden – muß im Rahmen dieser Arbeit offen bleiben.

### **5.3 Diskussion der klinischen Diagnose „Multi-System-Atrophie“**

Vom klinischen Standpunkt ist dieses Syndrom die wichtigste Differentialdiagnose zum Morbus Parkinson. Das zeigen die vergleichsweise hohen Fallzahlen der Arbeitsgruppe aus Tübingen und der Arbeitsgruppe aus London. Neue Untersuchungen belegen (Wenning et al. 1999), daß autonome Störungen weit im Vordergrund stehen, und zwar sowohl bei der zerebellären Form MSA-C als auch bei der Parkinson-Form MSA-P. Wichtiges autonomes Zeichen ist dabei der Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen aus dem Liegen. Dieses Zeichen ist bei unbehandelten Patienten mit Morbus Parkinson ausgesprochen selten. Die Multi-System-Atrophie ist weiterhin immer dann zu vermuten, wenn neben den typischen Zeichen des Morbus Parkinson andere autonome Störungen (Blasenentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion), Läsionen der Pyramidenbahn oder zerebelläre Störungen hinzutreten. Wir haben im Verlauf der Nachbeobachtung unserer Patienten regelmäßig nach anamnestischen Hinweisen auf autonome Störungen gefragt und in erster Linie die Blutdruckregulation klinisch überprüft. Insbesondere die Arbeiten zur Langzeitbeobachtung früh diagnostizierter Parkinsonsyndrome in Kapitel 3.5 versuchen eine Schwäche aller klinischer Kanons zu berücksichtigen, nämlich die Tatsache, daß eine einmalige Beobachtung nicht ausreicht, sondern der Langzeitverlauf beachtet werden muß. Von denjenigen Patienten, die zu Beginn der Erkrankung keine Zeichen für ein nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom hatten, entwickelten 7 innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten Zeichen der MSA, 1 Zeichen der PSP und einer Zeichen der CBD. Dennoch kann eine Schwäche der klinischen Arbeiten nicht ausgeräumt werden, daß nämlich ohne neuropathologische Bestätigung der Diagnose lediglich das klinische Bild bewertet

werden kann. Es ist jedoch einzusehen, daß eine prospektive klinische Studie mit neuropathologischer Bestätigung nur in den seltensten Fällen durchgeführt werden kann.

#### **5.4 Diskussion zur Klinik der „Progressiven supranukleären Blickparese“**

Die progressive supranukleäre Blickparese steht im Zentrum der vorliegenden Arbeit. Klinisch-pathologische Untersuchungen führten zu diesem Krankheitsbild, das zunächst sehr selten beachtet wurde, in den letzten Jahren jedoch deutlich stärker in den Vordergrund rückte. Das gilt für klinische Kriterien, neuropathologisches Verständnis und Therapieansätze. Im Gegensatz zur klinischen Erfahrung zeigt eine neue große Prävalenz-Serie aus London (Schrag et al., 1999), daß die PSP mit circa 6 Fällen pro 100000 häufiger ist als die MSA und damit im Grunde die wichtigste Differentialdiagnose zum Morbus Parkinson. Nach der grundlegenden Arbeit von Steele, Richardson und Olszewski (1964), etablierte Lees (1987) erstmals klinische Kriterien, bestehend aus einer supranukleären Blickparese, in erster Linie nach unten, sowie 2 der folgenden 5 Kriterien: Standunsicherheit mit Stürzen, axialer Rigor oder Nackendystonie, Bradykinese, Pseudobulbärparalyse und Frontalhirnzeichen. Außerdem können Ataxie, Depression und irregulärer Ruhetremor gefunden werden. Nach Lees spricht das Syndrom kaum aus L-Dopa an. Diese Kriterien wurden auch für die vorliegende Arbeit verwendet. Die Kritik von Gearing und Mitarbeitern (1994) und von Collins und Mitarbeitern (1995) führte dazu, daß ein Kanon klinischer Kriterien etabliert wurde und prospektiv überprüft wurde (Litvan, Agid, Calne et al. 1996; Litvan, Agid, Jankovic et al. 1996;). Sie schlossen sich dabei der Gruppe um



Collins (1995) an, die auf das wichtige Kriterium einer Haltungsinstabilität mit häufigen Stürzen hinwies. Ein weiteres wichtiges Kriterium wurde in die klinische Diagnostik mit dieser Arbeit eingeführt: die Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit, die in der Regel vor der eigentlichen Ophthalmoplegie eintritt und auch bei fast allen unseren Patienten beobachtet wurde. Es war also ohne weiteres *post hoc* möglich, die Patienten nach den nun gültigen wissenschaftlichen klinischen Kriterien zur reevaluieren.

Das Krankheitsbild der progressiven supranukleären Blickparese wurde 1991 durch die Arbeit von Matsuo und Mitarbeitern erweitert, die 2 Patienten mit dem Krankheitsbild der reinen Akinesie beschrieben, die sich autoptisch als progressive supranukleäre Blickparese darstellte. Damit ergeben sich zwei Kardinalprobleme bei der rein klinischen Untersuchung: Das wichtigste klinische Kardinalzeichen, nämlich die supranukleäre Blickparese, fehlt bei einigen Patienten (Matsuo et al., 1991; Kida et al., 1992; Gearing et al., 1994). Umgekehrt wurde eine supranukleäre Blickparese bei anderen Krankheitsbildern gefunden: der Multi-System-Atrophie (Brooks et al., 1990), der cortico-basalganglionären Degeneration (Litvan, Agid, Goetz et al., 1997), der diffusen Lewy-Körper-Erkrankung (de Bruin et al., 1992), der progressiven subcorticalen Gliose (Will et al., 1988; Foster et al., 1992), der subcorticalen neurofibrillären Degeneration (de Bruin und Lees, 1994) und dem Multi-Infarkt-Syndrom (Haldeman et al., 1981; Dubinsky und Jankovic, 1987). Es kann somit kein Zweifel bestehen, daß die rein klinische Diagnostik nicht ausreicht. Mit Sicherheit differentialätiologisch zu erwägen sind vaskuläre Syndrome (siehe Kapitel 5.2), während die anderen erwähnten Krankheiten extrem selten sind. Die schwierige Frage nach einer Überlappung primär neurodegenerativer Erkrankungen wie der PSP und vaskulärer Erkrankungen wie der subcorticalen arteriosklerotischen

Enzephalopathie ist nur autoptisch, nicht jedoch klinisch zu klären. Dieses Dilemma ist bei einer prospektiven klinischen Studie nicht zu vermeiden.

## **5.5 Diskussion des Apomorphintestes**

Der Apomorphintest wurde zunächst bei mit L-Dopa vorbehandelten Parkinson-Patienten eingesetzt, nachdem aufgrund der chemischen Struktur von Apomorphin klar war, daß diese Substanz Dopamin-D1- und Dopamin-D2-Rezeptoren stimuliert. Bei anamnestisch unsicherem Ansprechen auf L-Dopa erwies sich Apomorphin als zuverlässiger Prädiktor (Poewe et al., 1988). Hughes und Mitarbeiter (1991) zeigten als erste, daß auch bei bis dato unbehandelten Patienten mit Parkinson-Syndromen Apomorphin das zukünftige Ansprechen auf L-Dopa vorhersagen kann. Ihnen ging es in erster Linie um die optimale Dosis zwischen 1,5 und 6 mg. Die in der eigenen Arbeitsgruppe eingesetzte Methode der „receiver operated characteristics“ (ROC) erlaubten, bei einer gegebenen Dosis die Veränderung im Summengesamtwert der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS) heranzuziehen. Die höchste Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage auf das Ansprechen auf L-Dopa ergibt sich, wenn man eine Verbesserung des Gesamtwertes von 20 % fordert. Offensichtlich nimmt die Spezifität zu, je deutlicher die Verbesserung ist. Der Apomorphintest ist allerdings für viele – insbesondere bisher nicht behandelte - Patienten belastend; insbesondere Übelkeit und Erbrechen können dazu führen, daß Veränderungen in der Motorik nicht untersuchbar sind. Eine ausreichende Vorbehandlung mit dem peripher wirksamen Dopaminantagonisten Domperidon ist obligatorisch, verhindert diese Nebenwirkung jedoch nicht in allen Fällen. Eigene

Untersuchungen (Arnold et al., 1998) konnten zeigen, daß das Ausweichen auf einen hochpotenten Serotonin-[5-HT]<sub>3</sub>-Antagonisten, Ondansetron, keine Alternative darstellt. Nicht gut untersuchbar ist der Patient auch bei starker Müdigkeit, die akut auftreten kann, weniger bei Blutdrucksenkung. Aus der Literatur ist als schwerwiegende unerwünschte Reaktionen ein Vorhofflimmern (Stocchi et al, 1996) bekannt. Die eigene Erfahrung mit vielen hundert Apomorphin-Injektionen kann auf drei Probleme zurückblicken, die einer weiteren Intervention bedurften: bei einer Patientin wurde nach Injektion eine intraparenchymatöse Blutung diagnostiziert, wobei kein Blutdruckabfall, aber auch kein Blutdruckanstieg beim Test registriert wurde, ein Patient erlitt einen epileptischen Anfall, der jedoch anschließend keiner weiteren Therapie bedurfte, und ein Patient hatte einen so starken Blutdruckabfall, daß eine kardiovaskuläre Reanimation notwendig wurde.

Als Alternative konnten Colosimo und Mitarbeiter (1996) zeigen, daß auch die akute Stimulation mit hochdosiertem oralen L-Dopa das spätere Ansprechen auf eine Langzeitgabe vorhersagen kann. Das hatte zwar zum Vorteil, daß die unerwünschten Nebenwirkungen von Apomorphin sehr viel seltener auftraten, andererseits waren Sensitivität und Spezifität der Vorhersagekraft deutlich schlechter als nach Apomorphin. Das ist insofern verständlich, als die orale Resorption von L-Dopa in Abhängigkeit vom Proteingehalt der Nahrung und vom Zeitpunkt der vorangegangenen Mahlzeit abhängen (Nutt et al., 1984). Außerdem wird nach neuen tierexperimentellen Studien diskutiert, ob nicht die einmalige Gabe von L-Dopa das frühzeitige Auftreten von Dyskinesien im Sinne eines sogenannten „receptor primings“ hervorruft (Pearce et al., 1995; Jenner, 2000). Vor allem bei jungen Patienten, die frühzeitig zu Dyskinesien neigen (Quinn et al., 1987) sollte aus diesem Grund auf den oralen L-Dopa-Test zugunsten des Apomorphintestes verzichtet

werden, auch wenn in einer neueren Arbeit (Rossi et al., 2000) beide Tests als gleichwertig beschrieben sind. Der positive Apomorphintest ist einer großen multizentrischen internationalen Studie bei bisher unbehandelten Patienten im Frühstadium ein Einschlußkriterium gewesen (unpublizierte Daten). Für aufwendige moderne operative Therapieverfahren bei Morbus Parkinson gilt die Testinjektion präoperativ als bester Prädiktor für das zu erreichende postoperative Ergebnis (Pinter et al., 1999). Aus diesem Grund gilt die subkutane Injektion mit Apomorphin heutzutage auch bei *de novo* Patienten als Goldstandard der akuten dopaminergen Stimulation während bei vorbehandelten Patienten mit unklarem Ansprechen auf L-Dopa der L-Dopa-Test entsprechend der Ergebnisse von Rossi und Mitarbeitern (2000) eingesetzt werden kann.

## **5.6 Diskussion des IBZM-SPECT**

Die Untersuchungen zur postsynaptischen Ligandenaufnahme an striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren mittels dem dopaminantagonistisch wirkenden Benzamid <sup>123</sup>[I]-Jodobenzamid reichen 12 Jahre zurück (Kung et al., 1988). Brücke und Mitarbeiter (1993) konnten einerseits zeigen, daß die Ligandenaufnahme im Striatum in einem größeren Normkollektiv mit einem weiten Altersbereich von 21 bis 77 Jahre mit zunehmenden Alter zwar geringfügig abnahm, andererseits findet sich typischerweise in einem Normkollektiv, wie es für den Erkrankungsbeginn der Multi-System-Atrophie, der progressiven supranukleären Blickparese und des Morbus Parkinson typisch ist, also von 50 bis 65 Jahren, wie die vorliegende Arbeit zeigt, kein signifikanter Alterseffekt.

Dennoch ist es notwendig, für jedes nuklearmedizinische Zentrum eigene Normwerte zu evaluieren, da es sich beim IBZM-SPECT um eine semiquantitative Methode handelt, deren Berechnungsgrundlagen grundsätzlich leicht fluktuieren können. Weitere Einflußgrößen sind die Verwendung unterschiedlicher Gamma-Kameras und in besonderem Maße die Auswahl der Regionen des Interesses („region of interest“, ROI). Bei der hier untersuchten Kontrollgruppe ist die Streubreite gering und damit die Trennschärfe von Normalwert und pathologischem Wert eng. Der grundsätzlichen eigenen Etablierung von Kontrollgruppen stehen jedoch nicht unerhebliche ethische Bedenken entgegen. So entspricht die Strahlenbelastung von 185 Megabecquerel zwar einer Schilddrüsenszintigraphie, ist jedoch einem gesunden Patienten nicht eigentlich zumutbar. Für die insgesamt große Zahl von untersuchenden Patienten erhielten wir ausnahmsweise von der lokalen Ethikkommission der Universität München die Genehmigung, 14 gesunde Kontrollpersonen zu untersuchen. Sie ergaben einen von der vorliegenden Literatur (Brücke et al., 1991) abweichenden mittleren Normalwert - 1.74 gegenüber 1,54 in der eigenen Gruppe - mit einer sehr geringen Standardabweichung. Als für alle Untersuchungen gültigen Grenzwert wählten wir den Mittelwert minus 2 Standardabweichungen, also 1,44 bei einer Berechnung der individuellen BG/FC-Ratio. Dies mußte jedoch ein semiquantitativer Wert bleiben, der einer Reihe von Fehlermöglichkeiten zugänglich ist:

1. Die Ausmessung der ROI erfordert die Erfahrung des Untersuchers, um insbesondere die Größe der Basalganglien-ROI exakt vornehmen zu können;
2. Der Zeitabstand zwischen Injektion des Radiopharmakons und der Messung muß genau eingehalten werden und betrug bei allen untersuchten Patienten zwei Stunden, während andere Zentren durchaus auch nach drei Stunden messen;

3. Der frontale Kortex gilt als beste Stelle, um die unspezifische Bindung zu messen (Brücke et al., 1991), während andere okzipitalen Kortex gewählt hatten (Verhoeff et al., 1993); dennoch ist auch der frontale Kortex nicht frei von Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Eine minimale Hochregulierung auf diesem Gebiet würde fälschlicherweise zu pathologischen Werten führen.

Eine weitere Optimierung der SPECT-Auswertung nach IBZM-Injektion haben Radau und Mitarbeiter (2000) erst vor wenigen Monaten publiziert. Sie besteht darin, mit einer automatisierten Auswertung die Variabilität zwischen den Auswertern zu minimieren und auf diese Weise Spezifität und Sensitivität des IBZM-SPECTs weiter zu erhöhen. Im Rahmen des Kompetenznetzes „Parkinson“ wird diese Methode in Zukunft auch an der Nuklearmedizinischen Klinik der Charité eingesetzt werden.

Eine Verminderung der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum findet sich nicht spezifisch bei Parkinson-Syndromen, sondern auch beim Morbus Wilson, der ebenfalls mit einer rigiden Tonuserhöhung einhergehen kann (Schwarz et al., 1992), bei der langjährigen Behandlung mit Neuroleptika, die ebenfalls zu einem Parkinsonoid führen können (Harasko van der Meer et al., 1993), bei Gilles-de-la-Tourette-Syndrom unter Neuroleptika-Behandlung (George et al., 1994) und nach hypoxischem Hirnschaden (persönliche Mitteilung von Schwarz und Ivancevic). Gemeinsam mit den Multi-System-Atrophien und der progressiven supranukleären Blickparese ist diesen Erkrankungen jedoch, daß sie entweder als Parkinson-Syndrome nicht auf dopaminerge Stimulation reagieren oder keine Parkinson-Syndrome sind und ebenfalls einer dopaminergen Stimulation nicht zugänglich sind. Die diagnostische Wertigkeit des IBZM-SPECTs ergibt sich ausschließlich im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und mit dopaminerger Stimulation, wie es in

den vorliegenden Untersuchungen im Vergleich zu Apomorphin vorgenommen wurde (siehe auch Schelosky et al., 1993; Brücke et al., 1994). Es besteht allerdings kein Zweifel, daß die rein optische Auswertung der SPECT-Bilder für die diagnostische Wertung nicht ausreicht. Das unterscheidet den postsynaptischen Marker IBZM von einer Reihe von präsynaptischen SPECT-Markern wie IPT,  $\beta$ -CIT und FP-CIT, wobei dieses seit kurzem europaweit in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen zugelassen ist (siehe auch Boij, et al., 1997). Der nicht kommerziell erhältliche präsynaptische Marker [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-Dopa wird als PET-Ligand gegenwärtig in mehreren Untersuchungen an bis dato unbehandelten Parkinson-Patienten eingesetzt, um den Krankheitsprozeß zu visualisieren (Ito et al., 1999). Präsynaptische Marker in SPECT-Technik sind für diese Fragestellung zu ungenau sind und ausschließlich in der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen gegenüber Nicht-Parkinson-Syndromen sinnvoll sind, auch wenn Messa und Mitarbeiter (1998) mit [ $^{123}\text{I}$ ]- $\beta$ -CIT einen Unterschied zwischen 13 Patienten mit Morbus Parkinson und 5 Patienten mit PSP fand; dieser Unterschied bestand ausschließlich in einer reduzierten gemessenen Bindung im *nucleus caudatus* bei PSP-Patienten und könnte der klinischen Routine entgehen. Hingegen erlaubt das IBZM-SPECT weiterhin als einziges nuklearmedizinisches Verfahren die differentialätiologische Unterscheidung innerhalb der Parkinson-Syndrome (e.g. Hierholzer et al., 1996). Trotz der genannten Einschränkungen aufgrund der methodischen Grenzen des IBZM-SPECTs gilt es weiterhin an spezialisierten Zentren als vorzügliche Methode, postsynaptische Dopamin-Rezeptoren nuklearmedizinisch darzustellen. Schwarz und Mitarbeiter (1994) konnten jedoch zeigen, daß bei einer parallelen Auswertung von [ $^{123}\text{I}$ ]-IBZM-SPECT und [ $^{11}\text{C}$ ]-Racloprid-PET eine hohe Konkordanz gefunden wurde. Angesichts des erheblichen

finanziellen und personellen Aufwandes für diese Methode sowie einigen Fluktuationen in der Aufbereitung des Radionukleids wird sich die Positronemissionstomographie bei der Diagnostik der Parkinson-Syndrome auch zukünftig auf wenige Einzelfälle beschränken und zahlenmäßig weit hinter das SPECT zurücktreten.

## **5.7 Magnetresonanztomographie**

### **5.7.1 Diskussion zur Magnetresonanztomographie in der Diagnose und Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen im Allgemeinen**

Publikationen zur Kernspintomographie bei Morbus Parkinson und zur Multi-System-Atrophie, die – vor allem aufgrund der Therapie mit der tiefen Hirnstimulation – eine Zahl von über 500 erreicht haben, gehen auf das Jahr 1986 zurück, von wo an – zum Teil mit 0,5 Tesla-Geräten – deskriptiv die Veränderungen und Signalabschwächungen bei Multi-System-Atrophien beschrieben wurden.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigt das Kernspintomogramm grundsätzlich keine Veränderungen. Im Detail konnten Huber und Mitarbeiter (1990) keine Veränderungen in Größe und Form der *substantia nigra (pars compacta)* bei Patienten mit Morbus Parkinson finden. Der 1993 publizierte Versuch, mittels Kernspintomographie Eisen in der *substantia nigra* nachzuweisen, war inkonsistent (Antonini et al., 1993). Eine Serie von weiteren Arbeiten haben in den folgenden Jahren sich vor allem bei Morbus Parkinson und Multi-System-Atrophie mit dem Eisengehalt befaßt. Ye und Mitarbeiter (1996) reklamierten, daß der von ihnen



postulierte Eisengehalt bei Morbus Parkinson mit Erkrankungsdauer sowohl im *putamen* als auch im *globus pallidus* zunimmt und damit eine Unterscheidung gegenüber der Multi-System-Atrophie schwierig wird. Schwarz und Mitarbeiter führen im gleichen Jahr (1996) an, daß der Eisengehalt allein bei Multi-System-Atrophie für die Signalabschwächungen im T2-gewichteten Kernspintomogramm nicht verantwortlich sein können. Unterschiedliche Feldstärken der Geräte wurde auch in einer kürzlich publizierte Arbeit von Bartzokis und Mitarbeitern (1999) verwendet, die zu zwei Untersuchungen unmittelbar hintereinander bei 12 medikamentös behandelten Parkinson-Patienten eingesetzt wurden. Das Verhältnis der untersuchten Signale in beiden Geräten wurde als FDRI angegeben (field dependend r2 interest, also feldstärkenabhängiger r2-Anstieg) und gemessen in der *substantia nigra* pars reticulata, in der *substantia nigra* pars compacta, im *nucleus caudatus*, im *globus pallidus*, im *putamen* und in der weißen Substanz. Insgesamt unterschieden sich Parkinson-Patienten nicht signifikant von Kontrollpersonen. Die diffusionsgewichtete Kernspintomographie zur Darstellung der *substantia nigra* bei Patienten mit Morbus Parkinson (Adachi et al., 1999) zeigte keinen statistischen Unterschied zur Kontrollgruppe, auch wenn die *substantia nigra* mit dieser Technik besser visualisiert werden kann.

Das Krankheitsbild der Multi-System-Atrophie wurde früh gesondert untersucht (Pastakia et al., 1986; Drayer et al., 1986; Rutledge et al., 1987), da pathophysiologische Überlegungen dazu führten, daß Eisen nicht nur beim Morbus Parkinson, sondern auch bei der MSA vor allem im *putamen* und im *globus pallidus* relevant sein könnten. Nach unseren Recherchen ist die Arbeit von Konagaya und Mitarbeitern von 1994 die erste Arbeit, die ein weiteres charakteristisches Kennzeichen der Multi-System-Atrophie im Kernspintomogramm zeigt. Auf der T2-

Wichtung fanden die Autoren, insbesondere bei Patienten mit extrapyramidal-motorischer Störung im Rahmen der Multi-System-Atrophie (nach heutiger Nomenklatur MSA-P), am lateralen Rand des putamen eine schlitzförmige Hyperintensität, welche später als ein diagnostisches Kennzeichen der Multi-System-Atrophie eingeführt wurde. Schulz und Mitarbeiter (1994) verwandten ebenso wie die hier zur PSP vorgestellte Studie eine planimetrische zweidimensionale Analyse vom Kleinhirnwurm, der Brücke und der Durchmesser des mittleren zerebellären Schenkels bei 16 Patienten mit MSA-P und MSA-C. Weitere Regionen des Interesses wurden semiquantitativ visuell analysiert (*putamen, globus pallidus, substantia nigra, nucleus ruber und nucleus dentatus cerebelli*). Im [<sup>123</sup>I]-IBZM-SPECT fanden die Autoren, vergleichbar mit den eigenen Ergebnissen, eine signifikant reduzierte Bindung. Die bereits diskutierten Differenzen von Mittelwert und Standardabweichungen müssen hier in Rechnung gestellt werden und zeigen einen etwas höheren Normalwert, eine etwas höhere Streuung und damit eine geringe Überlappung zwischen Kontrollen, die in diesem Fall jedoch Patienten mit Morbus Parkinson waren, und MSA-Patienten. 6 von 16 Patienten (38%) lagen im Normbereich, 10 von 16 Patienten hatten pathologisch-erniedrigte Werte. Das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe ist hier jedoch als problematisch anzumerken. Eine direkte Korrelation zwischen planimetrischen MRI-Daten und IBZM-SPECT bei den 16 untersuchten Patienten haben Schulz und Mitarbeiter damals nicht vorgenommen.

Eine wesentliche Arbeit von Schrag und Mitarbeitern (2000) befaßt sich mit der Wertigkeit des Routine-Kernspintomogramms bei Parkinson-Syndromen. Sie zeigten in ihrer Arbeit an 44 Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Multi-System-Atrophie, 47 Patienten mit der klinischen Diagnose des Morbus Parkinson und 45

Kontrollpersonen gleichen Alters, daß es einige Charakteristika erlauben, auch bei rein visueller Auswertung über das Kernspintomogramm wichtige Marker für die Differentialdiagnose Multi-System-Atrophie versus Morbus Parkinson zu konstituieren. Wichtigster Unterscheidungsfaktor war der bereits von Konagaya und Mitarbeitern (1994) beschriebene hyperintense Randsaum sowie die putaminale Atrophie. Auch ein hypointenses *putamen* – im Unterschied zum *globus pallidus* - auf der T2-Wichtung war praktisch ausschließlich bei Multi-System-Atrophien zu finden. Die Werte bei den beiden eingesetzten Kernspintomographen mit 0,5 und 1,5 Tesla waren dabei nicht unterschiedlich. Schrag und Mitarbeiter fanden außerdem zum ersten Mal eine Besonderheit, nämlich eine kreuzförmige dünne Hyperintensität im Bereich des unteren Mittelhirnes, die fast ausschließlich bei Patienten mit MSA gefunden wurde und damit zusätzlich als diagnostisches Kriterium in die Diagnostik der MSA Eingang gefunden hat. Insbesondere bei vorwiegend zerebellärer Multi-System-Atrophie und auch der progressiven supranukleären Blickparese schließen die Autoren, daß mit der Routine-Kernspintomographie die Verdachtsdiagnose korrekt gestellt werden kann. Weniger sensitiv war die Kernspintomographie bei Multi-System-Atrophie mit vorwiegendem akinetisch-rigiden Typ und bei Morbus Parkinson. Hierbei handelte es sich allerdings um eine rein visuelle Diagnostik und um eine Querschnittuntersuchung bei bereits etablierter Diagnose. Aussagen zur Frühdiagnose können die Autoren naturgegebenermaßen nicht machen.

Damit ist die Rolle der Kernspintomographie zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Frühdiagnose des Morbus Parkinson gut umschrieben: Es dient – auch in der Frühphase – zum Ausschluß nicht-idiopathischer Syndrome. Zahlen zur Sensitivität in der Frühphase liegen nicht vor, doch ist die korrekte Diagnose nach Schrag und Mitarbeitern (2000) für circa 85 % der MSA-C-Patienten, für circa 50 % der MSA-P-

Patienten und für circa 75 % der PSP-Patienten zu stellen. Dabei etablieren Schrag und Mitarbeiter einen Kanon von MRT-Kriterien für die jeweilige Diagnose.

### 5.7.2 Diskussion zur Magnetresonanztomographie in der Diagnose und Differentialdiagnose der progressiven supranukleären Blickparese

Bildgebende Arbeiten zur progressiven supranukleären Blickparese sind vergleichsweise selten. Die erste Arbeit zur Kernspintomographie bei dieser Erkrankung stammt aus dem Jahre 1989 und verglich 9 Patienten mit PSP mit 5 Patienten mit Multi-System-Atrophie. Savoiardo und Mitarbeiter (1989) untersuchten dabei die Mittelhirnatrophie ausschließlich visuell und fanden bei 6 von 9 Patienten eine derartige Veränderung. Klinische Kriterien für die Diagnose der PSP werden in dieser Arbeit jedoch nicht gegeben, so daß auffällt, daß 2 der 3 Patienten ohne Mittelhirnatrophie deutliche T1-gewichtete Hypointensitäten im *putamen* und *globus pallidus* hatten, weshalb aufgrund der nunmehr jahrzehntelangen Erfahrung mit Bildgebung eine Fehldiagnose möglich erscheint. Die eigenen kernspintomographischen Untersuchungen werden bestätigt durch die semiquantitative Auswertung von typischen (Morbus Parkinson) und atypischen Parkinson-Syndromen (PSP, MSA) von Hierholzer und Mitarbeitern aus der Medizinischen Fakultät der Charité (1996). Allerdings wurde das Mittelhirn hier semiquantitativ dargestellt und in allen Fällen von PSP als atrophisch beschrieben. Eine klinische Beschreibung der Patienten und eine Angabe der klinischen Sicherheit des Krankheitsbildes lag in dieser Arbeit nicht vor.

Eine wichtige rein kernspintomographische Arbeit zur progressiven supranukleären Blickparese veröffentlichten Yagishita und Oda 1996. Sie untersuchten 6 Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese, deren Diagnose autoptisch gesichert war, in insgesamt 9 MR-Untersuchungen. Auch diese Veröffentlichung wurde eingereicht, ehe die Kriterien von Litvan verwendet wurden, so daß die damals

weitgehend gebräuchlichen Kriterien von Lees verwendet wurden. Die MR-Untersuchungen waren an einem 0,5 Tesla-Gerät vorgenommen worden und zeigten bei visueller Analyse bei 2 der 6 Patienten ein komplett normales Kernspintomogramm, wohingegen 4 von 6 Patienten eine klinisch-neuroradiologisch sichere Mittelhirnatrophie hatten. Leider gibt die Arbeit als Dauer der Erkrankung in einer Tabelle nur den Abstand von Krankheitsbeginn bis zum Kernspintomogramm oder (sic!) der Autopsie an. Daraus können die Leser nicht ersehen, wann im Verhältnis zum Krankheitsbeginn das Kernspintomogramm durchgeführt wurde. Dennoch bleibt als minimaler Abstand 3 Jahre, als maximaler Abstand 10 Jahre, so daß von einer Frühphase der Erkrankung nicht gesprochen werden kann. Neben den fehlenden klinischen Daten fällt auf, daß 33% der Patienten auch in mittlerer Phase der Krankheit keine Mittelhirnatrophie hatten. Wegen fehlender quantitativer Daten sind die Ergebnisse nur schwer mit den eigenen zu vergleichen.

Das gilt mit Einschränkungen auch für die Arbeit von Aiba und Mitarbeitern (1997), die Mittelhirnveränderungen bei autopsisch gesicherter PSP mit den 1 – 19 Monaten zuvor angefertigten Kernspintomogrammen verglichen. Ihr Begriff „Korrelation“ bezieht sich allerdings ausschließlich auf die visuell beobachteten Veränderungen, nicht auf statistische Berechnungen. Dennoch konnten sie als erste zeigen, daß die *intra vitam* beobachteten Veränderungen ihre Entsprechungen in der Autopsie hatten. Einige Details ihrer Arbeit bleiben bemerkenswert: die klinische Fehldiagnose einer „vaskulären Demenz“ bei einem der Patienten, für die wir nur die Erklärung finden, daß die klinische Diagnose schwierig war; diese Frau war auch die einzige Patientin, die in dieser Serie keine Atrophie des *tegmentums* hatte, was als wichtigstes diagnostisches Kriterium eingeführt wurde; schließlich geben die Autoren

den Hinweis, daß eine mediane sagittale Schichtführung bei dieser Fragestellung von Vorteil sei.

Der Mittelhirndurchmesser schwankt bei Gesunden stark, von 19,0 bis 39,8 mm (Doraiswamy et al., 1992). Im Vergleich zu dem dort angegebenen Mittelwert hatten alle unsere Patienten reduzierte Werte, doch lagen sie bei nur bei 5 von 9 unterhalb einer Standardabweichung. Davie und Mitarbeiter hatten 1997 kernspintomographische und kernspinspektroskopische Untersuchungen bei Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom vorgenommen. Zwar hatten 9 Patienten die klinische Diagnose PSP, jedoch entsprachen bei 3 der 9 Patienten die kernspintomographischen Untersuchungen eher einer vaskulären Erkrankung („small vessel disease“, „microvascular disease“) ohne Mittelhirnatrophie. In der Kernspintomographie war bei dieser als homogen eingestuften Gruppe der Gipfel für L-Acetylaspartat deutlich vermindert. Als Nebentbefund zeigen die Autoren, daß auch bei dieser Erkrankung (ebenso wie bei Hallervorden-Spatz-Krankheit) das sogenannte Tigeraugenzeichen auftreten kann. Das überaus relevante Problem, daß vaskuläre Erkrankungen die progressive supranukleäre Blickparese nachahmen können, wird jedoch nicht diskutiert.

Einen volumetrischen Ansatz in der Differentialdiagnostik akinetisch-rigider Syndrome verfolgte Schulz und Mitarbeiter (1999) bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, progressiver supranukleärer Blickparese und Multi-System-Atrophie, die sie wiederum in prädominant-parkinsonistisch und prädominant-zerebellär unterteilten. Die Volumetrie wurde in zwei Regionen des Interesses durchgeführt, nämlich im gesamten Hirnstamm und im Zerebellum. Mit dieser Technik konnten die Untersucher bei feststehender Diagnose in der Regel die auf diese Art zusammengefaßten „Parkinson-Plus-Syndrome“ (MSA und PSP) vom

Morbus Parkinson und von altersgleichen Kontrollen unterscheiden. Dabei ergab sich die größte Fehlerrate bei Patienten mit prädominant-zerebellärer Multi-System-Atrophie, die am häufigsten mit Kontrollgruppen verwechselt wurden. Hauptzielpunkt der Arbeit ist jedoch die Untersuchung des großen Gesamtkollektivs aus Kontrollpersonen und Patienten hinsichtlich Veränderungen in Abhängigkeit von Geschlecht, gesamtem intrakraniellen Gehirnvolumen und Alter. Hinsichtlich der diagnostischen Klarheit konstatieren die Autoren im *cerebellum*, im *nucleus caudatus* und im *putamen* auf der einen Seite signifikante statistische Differenzen in der Volumetrie, auf der anderen Seite beträchtlichen Überlappungen. Auch hier ergibt sich das bereits angesprochene Problem, von etablierten Diagnosen auf die Frühphase zurückzurechnen und damit auch bei Verdachtsdiagnosen oder diagnostisch-ätiologisch unklaren Parkinson-Syndromen die korrekte Zuordnung zu treffen. Die Autoren schließen daraus, daß die häufigste Fehldiagnose in frühen Stadien getroffen wurde. Korrekte Diagnosen wurden nach ihren Aussagen insgesamt bei 65 % getroffen. Entscheidender Hinweis dieser Arbeit ist die Korrelation des Hirnstammvolumens auf das gesamte Hirnvolumen. Hinsichtlich der diagnostischen Klarheit bei der in der vorgelegten Arbeit interessierenden progressiven supranukleären Blickparese erscheint dieses Vorgehen allerdings als diskussionswürdig, denn das gesamte intrakranielle Volumen ist, zumindest autopsisch-makroskopisch, in vielen Fällen reduziert und würde damit die Relation wieder ins Normale verschieben. Demgegenüber bleibt ein reiner, auf den Hirnstamm bezogener Ansatz durchaus vertretbar. Die bei uns verwendete zweidimensionale Analyse des Mittelhirnschenkels ist demgegenüber sicherlich um eine Dimension kürzer, zeigt jedoch prinzipiell die gleichen Ergebnisse.



## 5.8 Diskussion kombinierter kernspintomographischer und nuklearmedizinischer Untersuchungen bei PSP

Neben der bereits in Kapitel 5.7.1 diskutierten Arbeit von Schulz und Mitarbeitern (1994) zu MRI und IBZM-SPECT bei MSA findet sich nur die methodisch hervorragende, 1997 publizierte Schrift von Yamauchi und Mitarbeitern (1997) über die Atrophie des *corpus callosum* bei 10 Patienten mit progressiver supranukleärer Blicklähmung. Die Kernspintomographie wird in zweidimensionaler Ausmessung vorgenommen, als nuklearmedizinische Technik verwendeten die Autoren PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]-2-Deoxyglukose (FDG). Sie korrelierten das Ausmaß der Hirnatrophie mit Glukosemetabolismus und der kognitiven Beeinträchtigung. Sie fanden zum einen, daß eine Reduktion des Mittelhirns über 50 % gegenüber Kontrollpersonen vorlag, aber ebenfalls eine Reduktion auf 77 % in der Gesamtheit des *corpus callosum*. Die Atrophie des *corpus callosum* korrelierte auf der einen Seite mit dem Hypometabolismus, den die Autoren im PET fanden, zum anderen mit den im Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene gemessenen Werten. Diese Studie setzt den bisher bekannten Ergebnissen einiges hinzu. 1. den Hinweis auf die Atrophie des *corpus callosum*, vor allem im anterioren Teil. 2. die Korrelation dieser Atrophie mit kortikalem Glukosemetabolismus. 3. die Korrelation der Atrophie des *corpus callosum* mit dem Wechsler-Intelligenz-Test. Außerdem schlagen die Autoren vor, die Mittelhirnatrophie im wesentlichen in sagittalen Schichten zu bestimmen. Die Autoren selbst benutzten die Mittelhirnatrophie allerdings ausschließlich, um die Diagnose der PSP, die - wie bei klinischen Studien üblich - nicht neuropathologisch gestützt werden konnte, zu belegen.

Dem gegenüber konnte mit der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt werden, daß der Rezeptorstatus mit kernspintomographisch faßbaren anatomischen Veränderungen korreliert, daß also die Verschmächtigung des Mittelhirns mit der Verminderung der IBZM-Bindung in Relation steht. Damit wird erstmals bei dieser progredienten Erkrankung evident, daß Aspekte der Kernspintomographie auch für das IBZM-SPECT gelten. Da aus methodischen Gründen keine Längsschnittuntersuchungen vorgenommen werden konnten, können wir jedoch nichts über den Verlauf von IBZM-Bindung und SPECT sagen. Es ist aus den Untersuchungen beispielsweise von Aiba und Mitarbeitern (1997) ferner anzunehmen, daß das Ausmaß der Mittelhirnatrophie und weiterer, kernspintomographisch faßbarer Veränderungen nicht mit den klinischen Bild korreliert. Ein normales IBZM-SPECT schließt also beim ersten Verdacht einer PSP diese Erkrankung keineswegs aus. Das wird auch aus den Daten von van Royen und Mitarbeitern (1993) und Brücke und Mitarbeitern (1994) klar, die bei jeweils 4 untersuchten PSP-Patienten einen Patienten fanden, der eine normale IBZM-Bindung im SPECT hatte und damit einen Prozentsatz von 25, der dem unseren in etwa entspricht. Weitere differentialätiologische Überlegungen stellen beide Autoren bei ihrer kleinen PSP-Gruppe nicht an. Auch ein völlig normales Kernspintomogramm, das nach quantitativen (siehe Schrag et al., 2000; Arnold et al., eingereicht) Kriterien ausgewertet wurde, schließt die PSP nicht völlig aus. Umgekehrt ist ein pathologisches IBZM-SPECT auch in frühen Phasen bei entsprechender Klinik ein gutes Indiz für eine PSP und schließt weitgehend einen Morbus Parkinson aus.

Nicht endgültig zu bewerten ist die IBZM-Bindung bei Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose der progressiven supranukleären Blickparese und hyperintensiven

Läsionen im Striatum und in der weißen Substanz. Es ist wahrscheinlich, daß diese Veränderungen in der untersuchten Altersgruppe von 53 bis 79 Jahren am ehesten auf vaskuläre Veränderungen zurückzuführen sind (Fazekas et al., 1993). Eine Übersicht über die Bedeutung von Signalveränderungen im MRI bei älteren Menschen findet sich jüngst bei Ketonen (1998). Auch sie nennt vaskuläre Läsionen die wahrscheinlichste Ätiologie von hyperintensiven Läsionen im T2-gewichteten Kernspintomogramm, doch finden sich diese Läsionen mit zunehmendem Alter auch beim „kognitiv“ Gesunden. Aus der Literatur sind zwei Konstellationen beim extrapyramidal-motorisch Erkrankten bekannt. Erstens: Vaskulär anmutende Läsionen mit supranukleärer Blickparese, die sich autopsisch als Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom herausstellten, jedoch in den jeweiligen Arbeiten (Collins et al., 1995; Aiba et al., 1997) nicht detailliert diskutiert wurden. Zweitens: Die klinische Diagnose der PSP, der einer autopsisch einer vaskulären Ätiologie zuzuordnen war (Dubinski und Jankovic, 1987). In der großen Serie von Schrag und Mitarbeitern (2000) wird auf die Problematik vaskulärer Läsionen nicht eingegangen, allerdings haben auch sie eine Reihe von Patienten, die nicht in die Gruppen „Morbus Parkinson“, „MSA“ oder „PSP“ zu klassifizieren waren. Das gilt auch für die eigene Serie der *de novo* Patienten, von denen einige auch im Verlauf nicht einem der „atypischen“ Parkinson-Syndrome zuzuordnen waren, obwohl sie ein pathologisches IBZM-SPECT und eine fehlende Reaktion auf dopaminerge Stimulation hatten. Umgekehrt hatten eine Reihe von Patienten mit supranukleärer Blickparese, die hyperintense Signalveränderungen in den Basalganglien aufwiesen, eine normale IBZM-Bindung, allerdings – wie die *de novo* Patienten – einen negativen Apomorphintest. Zwar unterstützen unsere Daten eindeutig die Vorstellung, daß das

klinische Bild der PSP nicht homogen ist, doch kann ohne neuropathologische Nachuntersuchung keine abschließende Antwort gegeben werden.

## 5.9 Diskussion der klinischen Bilder im Kontext der Technik am Beispiel PSP

Die vorgestellten Untersuchungen stützen folgenden Hypothesen:

- A) Das Ansprechen von bis dato unbehandelten Patienten mit akinetisch-rigiden Syndromen auf die spätere Langzeittherapie mit L-Dopa kann mittels einer Testinjektion von 3 –5 mg Apomorphin mit einer Sensitivität und Spezifität von etwa 90 % korrekt vorhergesagt werden.
- B) Das IBZM-SPECT war in der Lage, mit einer positiven Vorhersagewert von 72 % und einem negativen Vorhersagewert von 89 % das spätere Ansprechen auf orale L-Dopa-Therapie korrekt vorherzusagen.
- C) In der Langzeitbeobachtung entwickeln sich aus den 10 Patienten im Frühstadium, die nach den klinischen Kriterien nicht eindeutig zuzuordnen waren, die eine verminderte Ligandenaufnahme im IBZM-SPECT hatten, und die nicht auf Apomorphin reagieren, 7 ein „atypisches“ Parkinson-Syndrom im Sinne einer MSA (n = 5), einer PSP (n = 1) oder einer CBD (n = 1) Von diesen 7 Patienten hatten 5 bereits in der Erstdiagnostik eine verminderte IBZM-Bindung im SPECT.
- D) Vaskuläre Syndrome entwickeln nicht nur das klinische Bild des „*lower body parkinsonism*“, sondern auch Zeichen einer vertikalen Blickparese mit Demenz bei akinetisch-rigidem Syndrom. Patienten mit vaskulär gedeuteten Läsionen im MRT in der weißen Substanz und in den

Basalganglien auf hatten signifikant häufiger eine normale Bindung im IBZM-SPECT und unterschieden sich von degenerativen PSP-Patienten *sui generis* mit erniedrigter IBZM-Bindung. Diese Patienten sollten als andere nosologische Entität gedeutet werden, benötigen aber für die Zukunft autoptische Verifizierung hinsichtlich der vermuteten vaskulären Läsionen. Ob die Langzeitbehandlung mit L-Dopa bei Patienten mit Parkinson-Syndromen die kleinen Gefäße morphologisch verändert, und wenn das so sein sollte, durch welche Faktoren, wird gegenwärtig intensiv diskutiert.

- E) Patienten mit der klinischen Diagnose der PSP haben eine enge Korrelation zwischen Mittelhirnatrophie, gemessen im MRT, und IBZM-Bindung, gemessen mit SPECT. Wir konnten damit zum ersten Mal zeigen, daß das IBZM-SPECT die vermuteten und aus der Literatur berichteten anatomischen Veränderungen im Verlauf reflektiert.

Für die wichtigsten bradykinetischen Syndrome bedeutet das:

1. Der Morbus Parkinson ist eine asymmetrische bradykinetische Erkrankung mit zusätzlichem Rigor oder Ruhetremor sowie einer möglichen Beeinträchtigung der Stellreflexe. Eine Altersbeschränkung gibt es nicht. Er spricht auf dopaminerge Stimulation, insbesondere auf Apomorphin, an. Das IBZM-SPECT und das Kernspintomogramm sind unauffällig, ein FP-CIT-SPECT ist pathologisch. Ausgeschlossen sind Störungen der Okulomotorik, insbesondere eine Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit, frühe Demenz, axiale Dystonie, Pseudobulbärparalyse, Ataxie, autonome therapieunabhängige Dysfunktion, insbesondere Blutdruckregulationsstörungen, erektile Dysfunktion beim Mann als

Frühsymptom, Blasen- oder Mastdarminkontinenz. Alle weiteren Parameter (progredienter Verlauf ohne Remission über mindestens 10 Jahre, deutliches Ansprechen auf eine orale L-Dopa-Langzeittherapie, Auftreten von Wirkungsfluktuationen, Persistenz der Asymmetrie) lassen sich erst im Verlauf beobachten und sind daher für die Frühdiagnose ungeeignet.

2. Die progressive supranukleäre Blickparese ist gekennzeichnet durch eine Verlangsamung der Willkürsakkaden oder durch eine supranukleäre Ophthalmoplegie. Die Diagnose wird wahrscheinlicher durch Stürze im ersten Krankheitsjahr und eine begleitende Bradykinese. Weitere fakultative Zeichen sind eine axiale Dystonie, eine Pseudobulbärparalyse, eine Ataxie, ein axialer Rigor und eine frontotemporale Demenz. Die Erkrankung beginnt nach dem 40. Lebensjahr und ist progredient. Eine gemessene Mittelhirnatrophie oder ein pathologisches IBZM-SPECT stützen die Diagnose. Das Syndrom spricht nicht – oder allenfalls sehr gering - auf dopaminerge Stimulation an. Für diese Erkrankung gibt es keinen einheitlichen Verlaufparameter. Während es für die motorischen Phänomene des Morbus Parkinson die weltweit akzeptierte „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ gibt, existiert eine solche Skala für die PSP nicht. Vorstellbar sind entweder eine elektronystagmographische Serienuntersuchung, eine serielle neuropsychologische Testung, der UPDRS oder eine Kombination aus dreien, die allerdings erst zu validieren wäre.
3. Ähnlich komplex wie die PSP ist die Diagnose der MSA entsprechend dem noch variableren klinischen Bild; sie ist in 4 Domänen aufgeteilt (Gilman et al., 1999). Ein Parkinson-Syndrom, das nicht auf L-Dopa reagiert, oder eine zerebelläre Ataxie sind kombiniert mit einer Harninkontinenz oder einer autonomen Blutdruckregulationsstörung mit einem Abfall des systolischen Wertes um 30 mm

Hg oder mehr nach dem Aufstehen aus dem Liegen. Pyramidenbahnzeichen können, müssen aber nicht vorhanden sein. Ein pathologisches IBZM-SPECT stützt die Diagnose, aber auch ein Kernspintomogramm mit hypointensem *putamen* in der T2-Wichtung, hyperintensem putaminalem Randsaum oder einer kreuzförmigen Hyperintensität in der Brücke. Ausgeschlossen ist die MSA bei einem Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, bei positiver Familienanamnese, bei Demenz, bei Sakkadenverlangsamung oder supranukleärer Blickparese, corticaler parietaler Dysfunktion oder Aphasie oder dem Symptom der fremden Hand. Auch für diese Erkrankung existiert kein einheitlicher Verlaufssparameter.

Eine Verbesserung der Frühdiagnose zur Einleitung einer adäquaten Therapie ist dringend notwendig. Die eigenen Daten ergänzen die Daten der Literatur, daß in den Kanon der in der Differentialdiagnostik anzuwendenden Techniken ohne jeden Zweifel ein Kernspintomogramm auf einer Maschine mit mindestens 1,5 Tesla gehört. Auf diesen Geräten muß bei der Verdachtsdiagnose Morbus Parkinson das Kernspintomogramm völlig unauffällig sein, das heißt es darf weder Läsionen in der weißen Substanz, noch im Striatum, noch Hypointensitäten im *putamen*, noch einen hyperintensiven Randsaum, noch eine Mittelhirnatrophie aufweisen. Sollte eines dieser bildgebenden Warnzeichen auftauchen, ist eine intensive Differentialdiagnostik angezeigt. Die vorgelegten Daten zeigen, daß dann eine Ausschlußdiagnostik zu beginnen hat, die den Apomorphintest und das IBZM-SPECT – gegebenenfalls in Kombination mit einem präsynaptischen Marker wie FP-CIT – einschließen soll, um frühzeitig und ohne den klinischen Verlauf abwarten zu müssen eine MSA oder eine PSP zu bestätigen.

Dennoch ist zu erwarten, daß in frühen Stadien bei negativem Apomorphintest und ausschließlich bradykinetischem Bild die Diagnose nicht endgültig gestellt werden kann, auch wenn ein Morbus Parkinson ausgeschlossen ist. Möglicherweise ist in der Frühphase das IBZM-SPECT noch normal. Die eigene Arbeitsgruppe wird sich an einem europäischen multizentrischen Projekt zur MSA und PSP unter der Federführung von den Universitäten Ulm und Paris beteiligen, wo sich die bildgebende Diagnostik mittels Kernspintomogramm und SPECT bei beiden Krankheiten in der Frühphase evaluieren läßt. Im Zuge dieser Studie werden auch autopsische Daten erhoben, die Frage nach einer vaskulären Ätiologie sogenannter atypischer Parkinsonsyndrome mit klären hilft.



## 6. Zukünftige Fragestellungen

Bereits mit der Datenerhebung, aber noch nicht mit der Datenauswertung abgeschlossen ist eine Arbeit zu funktionellen Umstrukturierungen im Gehirn bei bis dato unbehandelten Parkinson-Patienten, die eine einfache motorische Aufgabe vor und nach Apomorphin-Testinjektion zu bewältigen hatten und die mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie mit Kontrollpersonen und mit Parkinsonpatienten nach NaCl-Injektion verglichen wurden. Diese Untersuchung soll in den nächsten Monaten auf Patienten ausgedehnt werden, die klinisch den Verdacht auf eine PSP oder MSA haben und die bisher nicht behandelt sind. In Kooperation mit einer europaweiten Studie zur neuroprotektiven Strategie bei PSP-Patienten und MSA-Patienten sollen Untersuchungen mit IBZM im Verlauf gemacht werden und mit volumetrischen Daten aus der Kernspintomographie verglichen werden. Im Rahmen des Kompetenznetzes „Parkinson“ und in Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Klinik der Charité wird der präsynaptische Marker FP-CIT in SPECT-Technik in die Frühdiagnose der bradykinetisch-rigiden Syndrome eingeführt werden. Außerdem wird diese Technik eingesetzt werden, um den Langzeitverlauf bei fortgeschrittenen Stadien des Morbus Parkinson zu untersuchen und mögliche, in der Arbeitsgruppe von A. Kupsch in unserer Klinik nachgewiesenen neuroprotektive Effekte der tiefen Hirnstimulation zu belegen. In Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz „*brain bank*“ sollen so weit wie möglich die klinischen Diagnosen autopsisch gesichert werden.

## 7. Zusammenfassung

In der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen wurden in frühen und in fortgeschrittenen Stadien insgesamt 138 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Morbus Parkinson und mit der Verdachtsdiagnose einer progressiven supranukleären Blickparese untersucht. Es wurden klinische Verlaufsbeobachtungen sowie die dopaminerge Stimulation mit Apomorphin, die Kernspintomographie und die *single photon emission computed tomography* (SPECT) mit dem Liganden Jodbenzamid für die Untersuchungen eingesetzt. Die Ergebnisse der zu untersuchenden Hypothesen können wie folgt zusammengefaßt werden:

Bei bis dato unbehandelten Patienten mit akinetisch-rigiden Syndromen kann mittels einer Testinjektion von 3 –5 mg Apomorphin mit einer Sensitivität und Spezifität von etwa 90 % das Ansprechen auf eine L-Dopa-Langzeittherapie korrekt vorhergesagt werden.

Das IBZM-SPECT ist in der Lage, mit einem positiven Vorhersagewert von 72 % und einem negativen Vorhersagewert von 89 % das Ansprechen auf eine spätere orale L-Dopa-Therapie korrekt vorherzusagen.

In der Langzeitbeobachtung entwickeln sich aus den 10 Patienten im Frühstadium, die nach den klinischen Kriterien nicht eindeutig zuzuordnen waren, die eine verminderte Ligandenaufnahme haben, und die nicht auf Apomorphin reagieren, 7 ein „atypisches“ Parkinson-Syndrom im Sinne einer MSA (n = 5), einer PSP (n = 1) oder einer CBGD (n = 1). Von diesen 7 Patienten hatten 5 bereits in der Erstdiagnostik eine verminderte IBZM-Bindung im SPECT.

Vaskuläre Syndrome entwickeln nicht nur das klinische Bild des „*lower body parkinsonism*“, sondern auch Zeichen einer vertikalen Blickparese mit Demenz bei

akinetisch-rigidem Syndrom. Bei gut 30 % der untersuchten Patienten mit der klinischen Diagnose der PSP wurden vaskulär gedeutete Läsionen im MRT in der weißen Substanz und in den Basalganglien gefunden; diese hatten signifikant häufiger eine normale Bindung im IBZM-SPECT und unterschieden sich von degenerativen PSP-Patienten mit erniedrigter IBZM-Bindung. Wir deuten diese Patienten als eine andere nosologische Entität.

Außerdem konnte erstmals gezeigt werden, daß bei Patienten, die klinisch wahrscheinlich oder möglicherweise eine PSP hatten, der antero-posteriore Durchmesser des Mittelhirns nach kernspintomographischer Messung mit der Ligandenaufnahme im IBZM-SPECT korreliert. Dies gilt für die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten, aber auch für die Untergruppe, die keine hyperintensiven T2-Läsionen haben.

Diese Ergebnisse bedeuten für den klinische Alltag, daß nach einer sorgfältigen klinischen Untersuchung von Patienten mit Parkinson-Syndromen, die die gültigen Kriterien für die klinische Diagnose des Morbus Parkinson, der progressiven supranukleären Blickparese und auch der Multi-System-Atrophie beachtet, das Kernspintomogramm und das IBZM-SPECT notwendige Untersuchungen in der korrekten ätiologischen Zuordnung von Parkinson-Syndromen, insbesondere auch der progressiven supranukleären Blickparese sind. Dies ist für die weitere Planung insbesondere von neuroprotektiven Strategien bei diesen Krankheitsbildern von essentieller Bedeutung.

## 8. Literatur

Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K, Kawanami T. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1500-1506

Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, Okuda S, Murakami N, Ujihira N. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy--study in autopsy cases. *J Neurol Sci* 1997;152:210-217

Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesiger P, Anliker M. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 697-700

Arnold G, Schwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to Ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients – a double blind study. *Parkinsonism and Related Disorders* 1998; 3: 191-193

Arnold G, Schwarz J, Tatsch K, Kraft E, Bandmann O, Oertel WH. Steele-Richardson-Olszewski-Syndrome: The relation of dopamine D<sub>2</sub> receptor binding and subcortical lesions in MRI. *J Neural Transm (eingereicht)*

Arnold G, Tatsch K, Kraft E, Oertel WH, Schwarz J. Steele-Richardson-Olszewski-Syndrome: The reduction of dopamine D<sub>2</sub> receptor binding relates to the severity of midbrain atrophy *in vivo*: a <sup>123</sup>IBZM SPECT and MRI study. *Mov Dis (eingereicht)*

Arnold G, Tatsch K, Oertel WH, Vogl Th, Schwarz J, Kraft E, Kirsch CM. Clinical progressive supranuclear palsy: differential diagnosis by IBZM-SPECT and MRI. *J Neural Transm [Suppl.]* 1994, 42:111-118

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. *Neurology* 2000;55:1358-1363

Baron JC, Mazière B, Loc'h C, Cambon H, Sgouropoulos P, Bonnet AM, Agid Y. Loss of striatal [76-Br]bromospiperone binding sites demonstrated by positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 6: 131-136

Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, Tishler TA, Marder SR, Mintz J. MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 213-222

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J Neurol Sciences* 1973;20:415-455

Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse, I-III. *Berl Klin Wochenschr* 1894;49:1103-1105, 1137-1139, 1180-1186

Birkmayer WO, Hornykiewicz O. Der L-Dioxyphenylalanin (= L-Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klein Wschr* 1961; 73: 787-788

Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, Wolters EC, van Royen EA. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 133-140

Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quin N, Lees AJ, Mathias CJ, Bannister R, Marsden CD, Frackowiak RSJ. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990, 28: 547-555

- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, Lees AJ, Marsden CD, Bannister R, Frackowiak RS. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184-192
- Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, Muller C, Deecke L. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 220-228
- Brücke T, Wenger S, Asenbaum S, Fertl E, Pfafflmeyer N, Müller Ch, Podreka I, Angelberger P. Dopamine D2 receptor imaging and measuring with SPECT. In: Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y (eds.) *Advances in Neurology*, Vol. 60 (Parkinson's Disease. From basic research to therapy). Raven Press, New York 1993; 494-500
- Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57: 278-284
- Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957;180:1200.
- Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, Maraganore DM. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 167-173
- Colosimo C, Merello M, Hughes AJ, Sieradzan K, Lees AJ. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 634-637
- Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997;41:277-281
- Critchly M. Arteriosclerotic Parkinsonism. *Brain* 1929; 52: 23-83
- Davie CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord* 1997;12:767-771
- Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS. Risk factors for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1546-1552
- De Bruin VMS, Lees AJ, Daniel SE. Diffuse Lewy body disease presenting with supranuclear gaze palsy, parkinsonism, and dementia: a case report. *Mov Dis* 1992;7:355-358
- De Bruin VMS, Lees AJ. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: A review of 90 pathologically verified cases. *Mov Disord* 1994, 9:381-389
- Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Figiel GS, McDonald WM, Ellinwood EH, Boyko OB, Krishnan KRR. Morphometric changes of the human midbrain with normal aging: MR and stereologic findings. *AJNR* 1992; 13: 383-386
- Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 1986; 159: 493-498
- Dubinsky RM, Jankovic J. Progressive supranuclear palsy and a multi infarct state. *Neurology* 1987; 37: 570-576

Eriksson L, Larsson S, Bergstrand G, Roland P. Regional cerebral blood flow determined with single photon emission computed tomography and positron emission tomography. A comparative study. *Acta Radiol Suppl.* 1986; 369: 453-455

Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M (eds.) *Recent development in Parkinson's Disease II.* New York, Macmillan 1987; 153-163.

Farde L, Ehrin E, Eriksson L, Greitz T, Hall H, Hedstrom CG, Litton JE, Sedvall G. Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3863-3867

Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-1689

Fenelon G, Houeto JL. Les syndromes parkinsoniens vasculaires: un concept controversé. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:291-302

Firnaeu G, Garnett ES, Chirakal R, Sood S, Nahmias C, Schrobilgen G. [<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa for the in vivo study of intracerebral dopamine. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1986; 37: 669-675

Foster NL, Gilman S, Berent S, Sima AAF, D'Amato C, Koeppe RA, Hicks SP. Progressive subcortical gliosis and progressive supranuclear palsy can have similar clinical and PET abnormalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:707-713

Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 96-101

Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznoi B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat-Genet.* 1998; 18: 262-265

Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 1131-1134

Gearing M, Olson DA, Watts RL, Mirra SS. Progressive supranuclear palsy: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 1994; 44: 1015-1024

George MS, Robertson MM, Costa DC, Ell PJ, Trimble M, Pilowsky L, Verhoeff NP. Dopamine receptor availability in Tourette's syndrome. *Psychiatry-Res.* 1994; 55: 193-203

Ghorayeb I, Fernagut PO, Aubert I, Bezard E, Poewe W, Wenning GK, Tison F. Toward a primate model of L-dopa-unresponsive parkinsonism mimicking striatonigral degeneration. *Mov Disord* 2000;15:531-536

Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol-Appl-Neurobiol.* 1989; 15: 27-44

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98

Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1031-1034

- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J-Neurol-Sci.* 1965; 2:307-327
- Haldeman S, Goldman JW, Hyde J, Pribram HFW. Progressive supranuclear palsy, computed tomography, and response to antiparkinsonian drugs. *Neurology* 1981, 31:442-445
- Harasko van der Meer C, Brucke T, Wenger S, Fischer P, Deecke L, Podreka I. Two cases of long term dopamine D2 receptor blockade after depot neuroleptics. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 94: 217-221
- Hauser RA, Olanow CW. Magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. *J Neuroimaging* 1994; 4: 146-158
- Hierholzer J, Cordes M, Venz S, Schelosky L, Harisch C, Richter W, Keske U, Hosten N, Maurer J, Poewe W, Felix R. Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med.* 1998; 39: 954-960
- Hierholzer J, Schrag A, Cordes M, Sander B, Schelosky L, Harisch C, Venz S, Keske U, Maurer J, Poewe W, Felix R. [Magnetic resonance tomography in patients with Parkinson's disease and Parkinson-plus syndromes]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1996;165: 43-51
- Huber SJ, Chakeres DW, Paulson GW, Khanna R. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1990; 47: 735-737
- Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1723-1725
- Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Wang S, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11965-11969
- Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ, Brooks DJ. Statistical parametric mapping with 18F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 754-758
- Jankovic J, Friedmann DI, Pirozzolo FJ, McCrary JA. Progressive supranuclear palsy: Motor, neurobehavioral, and neuro-ophthalmic findings. In: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH (eds.) *Advances in Neurology*, Vol. 53 (Parkinson's Disease. Anatomy, Pathology, and Therapy). Raven Press, New York, 1990; 293-304
- Jellinger K. Pathology of parkinsonism. In: S. Fahn, C.D. Marsden and R. Duvoisin (eds.) *Recent Developments in Parkinsonism*. Raven Press, New York, 1986; 33-66
- Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000; 47: 90-99
- Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 1970; 20: 534-544
- Ketonen LM. Neuroimaging of the aging brain. *Neurol Clin* 1998;16:581-598
- Kida E, Barcikowska M, Niemczewska M. Immunohistochemical study of a case with progressive supranuclear palsy without ophthalmoplegia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;83:328-332
- Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1528-1531



Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung M-P, Keyes JW, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R, Rausch A, Reilley J. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: Initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990; 31:573-579

Kung HF, Guo YZ, Billings J, Xu X, Mach RH, Blau M, Ackerhalt RE. Preparation and biodistribution of [<sup>125</sup>I]IBZM: a potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *Int J Rad Appl Instrum B* 1988;15: 195-201

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980

Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1984; 292: 390-394

Lassen NA, Henriksen L, Holm S, Barry DI, Paulson OB, Vorstrup S, Rapin JR, Le Poncin-Lafitte M, Moretti JL, Askienazy S, Raynaud C. Cerebral blood flow tomography by SPECT (single photon emission computerized tomography): Xenon-133 compared to isopropyl-amphetamine-iodine-123. *Ann Radiol (Paris)* 1983; 26: 53-58

Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES, Nahmias C, Jones T, Marsden CD. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 853-860

Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S (eds.) *Movement Disorders 2*, Butterworth, London 1987; 272-287

Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, Gwinn-Hardy K, Paul Murphy M, Baker M, Yu X, Duff K, Hardy J, Corral A, Lin WL, Yen SH, Dickson DW, Davies P, Hutton M. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 2000;25:402-405

Lewy FM. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 50: 50-55

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9

Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning G, Brandel JP, Lai EC, Verny M, Ray-Chaudhuri K, McKee A, Jellinger K, Pearce RKB, Bartko JJ. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathological study. *Neurology* 1997, 48:119-125.

Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Ray Chaudhuri K, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RKB. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 1996; 46: 922-930

Litvan I, Dickson DW, Buttner-Ennever JA, Delacourte A, Hutton M, Dubois B, Golbe LI, Hallett M, Schellenberg GD, Standaert D, Brooks DJ, Price D. Research goals in progressive supranuclear palsy. First International Brainstorming Conference on PSP. *Mov Disord* 2000;15:446-458

Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, McKee A, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP, Verny M, Chaudhuri KR, Pearce RK, Agid Y. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1997; 54: 937-944

Litvan I, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol* 1999; 80: 341-345

Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski



syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:615-620

Lloyd KG. CNS compensation to dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol.* 1977;90:255-266

Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1986;36:1005-1008

Malison RT, Vessotskie JM, Kung MP, McElgin W, Romaniello G, Kim HJ, Goodman MM, Kung HF. Striatal dopamine transporter imaging in nonhuman primates with iodine-123-IPT SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 2290-2297

Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, Yokochi M, Kobayashi T, Igarashi S, Takano H, Sanpei K, Koike R, Mori H, Kondo T, Mizutani Y, Schaffer AA, Yamamura Y, Nakamura S, Kuzuhara S, Tsuji S, Mizuno Y. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 588-596

Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, Kinoshita I, Mori M, Tsujihata M, Nagataki S. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:397-400

Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le-Couteur DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 1998; 352: 1344-1346

Messa C, Volonte MA, Fazio F, Zito F, Carpinelli A, d'Amico A, Rizzo G, Moresco RM, Paulesu E, Franceschi M, Lucignani G. Differential distribution of striatal [123I]beta-CIT in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy, evaluated with single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1270-1276

Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 164-170

Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314-319

Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310: 483-488

Oertel WH, Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Kirsch CM. IBZM-SPECT as predictor for dopaminergic responsiveness of patients with de novo parkinsonian syndrome. *Adv Neurol* 1993;60:519-524

Oliva R, Tolosa E, Ezquerro M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Burguera J, Calopa M, Villa M, Ballesta F. Significant changes in the tau A0 and A3 alleles in progressive supranuclear palsy and improved genotyping by silver detection. *Arch Neurol* 1998;55:1122-1124

Parkinson J. An essay on shaking palsy. London, 1817

Pastakia B, Polinsky R, Di Chiro G, Simmons JT, Brown R, Wener L. Multiple system atrophy (Shy-Drager syndrome): MR imaging. *Radiology* 1986; 159: 499-502

Pearce RK, Jackson M, Smith L, Jenner P, Marsden CD. Chronic L-DOPA administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Mov Disord* 1995; 10: 731-740

- Pierot L, Desnos C, Blin J, Raisman R, Scherman D, Javoy-Agid F, Ruberg M, Agid Y. D1 and D2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 1988; 86: 291-306
- Pinter MM, Alesch F, Murg M, Hellscher RJ, Binder H. Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 1999;246:907-913
- Poewe W, Kleedorfer B, Gerstenbrand F, Oertel W. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1988; 1: 943
- Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. *Lancet* 1986;2:1211
- Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di-Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274: 1197-1199
- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73-91
- Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K. Optimization of automated quantification of 123I-IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med*. 2000; 41: 220-227
- Reichmann H, Janetzky B. Mitochondrial dysfunction – a pathogenetic factor in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247[Suppl. 2]:II/63-II/68
- Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2000;54:1029-1032
- Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol* 2000;43:95-101
- Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S. Study of movement disorders and brain iron by MR. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 365-379
- Sachs L. *Angewandte Statistik*, 9. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999
- Savoiardo M, Strada L, Girotti F, D'Incerti L, Sberna M, Soliveri P, Balzarini L. MR imaging in progressive supranuclear palsy and Shy-Drager syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:555-560
- Schelosky L, Hierholzer J, Wissel J, Cordes M, Poewe W. Correlation of clinical response in apomorphine test with D2-receptor status as demonstrated by 123I IBZM-SPECT. *Mov Disord*. 1993; 8: 453-458
- Schonfeld SM, Golbe LI, Sage JI, Safer JN, Duvoisin RC. Computed tomographic findings in progressive supranuclear palsy: correlation with clinical grade. *Mov Disord* 1987; 2: 263-278
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771-1775
- Schrag A, Good CD, Miskiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54: 697-702
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Muller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047-1056

Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, Dichgans J, Klockgether T. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 65-74

Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch CM, Oertel WH, Leenders KL. Comparison of 123I-IBZM SPECT and 11C-raclopride PET findings in patients with parkinsonism. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 806-813

Schwarz J, Kraft E, Vogl T, Arnold G, Tatsch K, Oertel WH. Relative quantification of signal on T2-weighted images in the basal ganglia: limited value in differential diagnosis of patients with parkinsonism. *Neuroradiology* 1999; 41: 124-128

Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K. Iodine-123-iodobenzamide binding in parkinsonism: reduction by dopamine agonists but not L-Dopa. *J Nucl Med* 1996; 37: 1112-1115

Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH. [123]IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. *Mov Disord* 1997; 12: 898-902

Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Ott M, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH. 123I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1993; 43[Suppl. 6]: S17-S20

Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, Kunig G, Oertel WH. 123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord* 1998; 13: 16-19

Schwarz J, Tatsch K, Vogl T, Kirsch CM, Trenkwalder C, Arnold G, Gasser T, Oertel WH. Marked reduction of striatal dopamine D2 receptors as detected by 123IBZM-SPECT in a Wilson's disease patient with generalized dystonia. *Mov Disord* 1992; 7: 58-61

Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, Vogl T, Oertel WH. Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 98-101

Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996; 46: 1275-1278

Sergeant N, Wattez A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 1999 72: 1243-1249.

Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998;21:428-433

Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359

Stocchi F, De Pandis MF, Delfino FA, Anselmo T, Frongillo D. Transient atrial fibrillation after subcutaneous apomorphine bolus. *Mov Disord* 1996;11:584-585

Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun* 1991; 12: 699-707

Tatsch K, Schwarz J, Mozley PD, Linke R, Pogarell O, Oertel WH, Fieber RS, Hahn K, Kung HF. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [123I]IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 415-421

Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88: 742-749

Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson. Jouvre, Paris 1919

Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS, Tikofsky RS, Stabin MG, Morgan RA, Goldsmith SJ. Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med* 1989; 30: 599-604

van der Valk R, Jörg J. Aktuelle Aspekte zur Diagnostik des Morbus Parkinson. *Acta Histochem Suppl* 1992; 42: 51-58

van Royen E, Verhoeff NFLG, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AGM. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D<sub>2</sub> dopamine receptor activity demonstrated by <sup>123</sup>I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993, 50:513-516

Verhoeff NP, Kapucu O, Sokole-Busemann E, van Royen EA, Janssen AG. Estimation of dopamine D2 receptor binding potential in the striatum with iodine-123-IBZM SPECT: technical and interobserver variability. *J Nucl Med* 1993; 34: 2076-2084

Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 438-445

Will RG, Lees AJ, Gibb W, Barnard RO. A case of progressive subcortical gliosis presenting clinically as Steele-Richardson-Olszewski-Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988, 51:1224-1227

Yagishita A, Oda M. Progressive supranuclear palsy: MRI and pathological findings. *Neuroradiology*. 1996 May;38 Suppl 1:S60-66

Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Dong Y, Konishi J, Kimura J. Atrophy of the corpus callosum, cognitive impairment, and cortical hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1997;41:606-614

Ye FQ, Allen PS, Martin WR. Basal ganglia iron content in Parkinson's disease measured with magnetic resonance. *Mov Disord* 1996; 11: 243-249

## 9. Verzeichnis der Abkürzungen

β-CIT	2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane
BG/FC-Ratio	Quotient Basalganglien/frontaler Cortex
CBGD	cortico-basalganglionäre Degeneration
ECD	[ <sup>99m</sup> Tc]-Ethyl-cysteinat-Dimer
EEG	Elektroenzephalogramm
FDRI	field dependend r2 interest
FTDP-17	Frontotemporalen Demenz plus Parkinsonismus, assoziiert mit Chromosom 17
HMPAO	[ <sup>99m</sup> Tc]-Hexamethyl propyleneamine oxime
IBZM	[ <sup>123</sup> I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin
IPT	N-(3-iodopropen-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)-tropan
MAO-B	Monoamino-Oxidase Typ B
MPTP	1-Methyl-4Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multi-System-Atrophie
MSA-C	Multi-System-Atrophie mit prädominantem cerebellärem Syndrom
MSA-P	Multi-System-Atrophie mit prädominantem Parkinsonsyndrom
OPCA	olivo-ponto-zerebelläre Atrophie
#PET	Positronenemissionstomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
ROI	region of interest
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SDS	Shy-Drager-Syndrom
SND	striato-nigrale Degeneration
SPECT	Single photon emission computed tomography
UPDRS	Unified Parkinsons Disease Rating Scale

## **Danksagung**

Mein Dank an erster Stelle Herrn Professor Einhäupl, der meine Forschungen zu jedem Zeitpunkt unterstützt hatte, mir bei der Entstehung von vielerlei Projekten freie Hand ließ und für meine Fragen stets ein offenes Ohr hatte und mit Rat zur Seite stand.

Eine jahrelange umfangreiche Forschung ist nur im Team möglich, und so gilt mein Dank allen Mitarbeitern in München und Berlin, die mit an der Entstehung dieser Arbeit gewirkt haben: Dr. J. Schwarz, Dr. T. Gasser, Dr. C. Trenkwalder, Dr. E. Kraft und Dr. O. Bandmann in München, Dr. B. Hauptmann, A. Lipp, Dr. A. Kupsch in Berlin. Diesem danke ich auch – wie Prof. Weber –für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern der Radiologischen Klinik in München, insbesondere Prof. T. Vogl, und den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin, insbesondere Prof. K. Tatsch, die stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten.

Herrn Prof. Oertel danke ich dafür, daß er mich zunächst in die Thematik der Basalganglienerkrankungen eingeführt hatte und die Forschungen angestoßen hat. Schließlich danke ich Frau Dr. Schuh-Hofer, die für mein klinisches und wissenschaftliches Engagement immer unendliche Geduld aufbrachte.

## Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

.....

Dr. G. Arnold